

Université de Montréal

# **Synthèse de monohalocyclopropanes et étude de carbénoides de zinc**

par Sylvain Taillemaud

Département de Chimie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de  
*philosophiae doctor* (Ph.D.)

en chimie

Janvier 2017

© Sylvain Taillemaud, 2017



## Résumé

Cette thèse est centrée sur le développement de méthodologies d'halocyclopropanations énantiosélectives et sur l'étude des mécanismes de formation de carbénoïdes de zinc ainsi que de leur comportement.

Nous avons tout d'abord développé une méthodologie de bromocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques en modifiant les conditions précédemment décrites par notre groupe pour la synthèse d'iodo- et de chlorocyclopropanes. Désirant améliorer cette réaction -notamment en termes de déchets générés- nous avons mené plusieurs expériences RMN nous permettant d'élucider la nature de l'espèce carbénoïde active ainsi que le mécanisme de sa formation. Grâce à ces informations, nous avons alors développé plusieurs jeux de conditions menant à de meilleurs résultats tout en limitant les ressources utilisées.

Nous avons alors réalisé qu'il était possible d'améliorer les réactions d'halocyclopropanation décrites précédemment par notre groupe de la même façon. Nous nous sommes donc penchés sur la réaction d'iodocyclopropanation dans un premier temps, et avons réussi à augmenter son efficacité générale tout en caractérisant le carbénoïde actif.

L'amélioration de la chlorocyclopropanation s'est quant à elle révélée plus ambitieuse : l'association de réactifs devant normalement générer le carbénoïde a mené à l'obtention d'un mélange de composés organométalliques selon des mécanismes d'échanges d'halogènes jusqu'à présent peu étudiés. Afin de contrer ces chemins réactionnels non désirés, un sel de zinc organique a été utilisé et a finalement permis l'amélioration de la réaction de chlorocyclopropanation.

Nous avons par la suite décidé d'investiguer ces mécanismes d'échanges d'halogènes sur un large panel de carbénoïdes afin d'en comprendre les raisons et de potentiellement pouvoir les prévoir.

**Mots-clés** : carbénoïdes; zinc; mécanisme; Simmons-Smith; cyclopropanes, halogènes.

## Abstract

This thesis is focused on the development of enantioselective halocyclopropanation methodologies and the study of both the formation and behaviors of zinc carbenoids.

Initially, we developed an enantioselective bromocyclopropanation reaction of allylic alcohols by modifying previous conditions described by our group for the synthesis of iodo- and chlorocyclopropanes. To further improve this reaction with particular regard to mitigating waste production, we performed several NMR experiments that elucidated both the active zinc carbenoid structure and the mechanism of its formation. Based on these findings, we developed modified conditions, providing improved yields without the need for excess reagents.

Cognizant of a similar mechanistic pathway for previously developed halocyclopropanations, we applied these mechanistic findings towards improving both the iodocyclopropanation and chlorocyclopropanation reactions. Much to our delight, we successfully improved the efficiency of the iodocyclopropanation and characterized the active zinc carbenoid species.

In contrast, the chlorocyclopropanation presented more challenges due to the complex mixture of various organometallic species obtained from the mixing of carbenoid reagents. These results suggested scrambling mechanisms were occurring, which were not really understood until now. In order to avoid those mechanisms, an organic zinc salt was used, providing access to an improved, more efficient chlorocyclopropanation reaction.

Finally, we conducted an in-depth investigation into the observed scrambling mechanisms using a wide panel of carbenoids to both understand the causes of such scramblings and to potentially predict when they will occur.

**Keywords** : carbenoids; zinc; mechanisms; Simmons-Smith; cyclopropanes; halogens.



# Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	II
Table des matières.....	III
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des figures.....	X
Liste des schémas.....	XIII
Liste des sigles.....	XIX
Liste des abréviations.....	XX
Remerciements.....	XXIV
Chapitre 1. Introduction.....	1
1.1 Généralités sur les cyclopropanes et monohalocyclopropanes.....	1
1.1.1 Fluoro- et chlorocyclopropanes.....	1
1.1.2 Bromo- et iodocyclopropanes.....	4
1.2 Généralités sur les carbénoïdes.....	6
1.2.1 Carbénoïde vs Carbène.....	7
1.2.2 Carbénoïdes de zinc : historique.....	7
1.3 Synthèses d'halocyclopropanes <i>via</i> les carbénoïdes de zinc.....	14
1.3.1 Cyclopropanation d'haloalcènes.....	14
1.3.2 Halocyclopropanations.....	16
1.4 Objectifs initiaux de recherche.....	21
Chapitre 2. Développement d'une réaction de bromocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques.....	22
2.1 Précédents dans le groupe Charette.....	22
2.2 Études complémentaires du système $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrI}_2$ .....	24
2.3 Utilisation du bromoforme.....	27
2.4 Études mécanistiques.....	30

2.5 Développement d'un second jeu de conditions et étendue réactionnelle .....	35
2.6 Troisième jeu de conditions : réduction des déchets générés .....	39
2.7 Exemple d'application et comparaison avec les iodocyclopropanes .....	41
2.8 Conclusion du chapitre .....	41
Chapitre 3. Amélioration de la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....	43
3.1 Rappels sur la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques ....	43
3.2 Essais de formation du diiodocarbénoïde de type Simmons-Smith : étude RMN.....	45
3.3 Optimisation de la réaction d'iodocyclopropanation et étendue réactionnelle .....	47
3.4 Analyse des sous-produits de réaction .....	54
3.5 Fonctionnalisations des iodocyclopropanes synthétisés .....	58
3.6 Conclusion du chapitre .....	58
Chapitre 4. Amélioration de la réaction de chlorocyclopropanation et utilisation de triflate de zinc(II).....	60
4.1 Rappels sur les conditions actuelles de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques .....	60
4.2 Essai de formation du dichlorocarbénoïde de type Simmons-Smith .....	62
4.3 Étude des différents systèmes de formation des carbénoïdes hétérohalogénés .....	65
4.3.1 Étude du système chlorure d'éthylzinc / dibromochlorométhane.....	66
4.3.2 Étude du système bromure d'éthylzinc / bromodichlorométhane .....	69
4.3.3 Étude du système bromure d'éthylzinc / dibromochlorométhane .....	71
4.3.4 Récapitulatif et considérations thermodynamiques .....	73
4.4 Utilisation du triflate de zinc(II) .....	74
4.4.1 Association du triflate d'éthylzinc au dibromochlorométhane .....	76
4.4.2 Association du triflate d'éthylzinc au bromodichlorométhane .....	78
4.6 Récapitulatif et conclusion du chapitre.....	88
Chapitre 5. Étude des brouillages d'halogènes sur les carbénoïdes de zinc .....	90
5.1 Étude de dihydrocarbénoïdes de type Simmons-Smith .....	91
5.1.1 Caractérisations des carbénoïdes références .....	92
5.1.2 Étude des systèmes hétérohalogéniques .....	98

5.2 Étude des carbénoïdes dihalogénés.....	110
5.2.1 Détermination des carbénoïdes références.....	111
5.2.2 Étude des carbénoïdes hétérodihalogénés.....	112
5.3 Conclusion de l'étude .....	123
Chapitre 6. Conclusion et perspectives.....	125
5.1 Bromocyclopropanation : mise au point et premiers pas dans l'étude de carbénoïdes	125
5.2 Iodocyclopropanation : transposition des conditions de bromocyclopropanation.....	125
5.3 Chlorocyclopropanation : tentatives d'amélioration, brouillages d'halogènes et triflate de zinc.....	126
5.4 Étude des brouillages d'halogènes.....	126
5.5 Caractérisation de carbénoïdes .....	127
5.6 Perspectives.....	128
5.5.1 Accroissement des connaissances : caractérisations de carbénoïdes.....	128
5.5.2 Développement de nouvelles méthodes synthétiques : synthèse de cyclopropanes substitués.....	129
Bibliographie.....	131

Annexe 1. Partie expérimentale générale.....	i
Annexe 2. Partie expérimentale du chapitre 2 .....	iii
NMR Experiments .....	iii
Carbenoids observation when mixing $\text{CHI}_2\text{Br}$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio .....	iii
Carbenoid observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio .....	iv
Carbenoid observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio : apparition.....	v
Propene observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 1:1 ratio .....	v
Carbenoid observation when mixing $\text{Br}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBr}_3$ in a 1:1:1 ratio .....	vi
General Procedures .....	ix
General Procedure A – Enantioselective bromocyclopropanation .....	ix
General Procedure A' – Racemic bromocyclopropanation .....	ix
General Procedure B – Dihydroxylation.....	x
General Procedure C – Benzoylation.....	x
General Procedure D – Suzuki cross-coupling .....	x
General procedure E - Benzylation.....	xi
General procedure F – Bromocyclopropanation without bromine .....	xi
Characterizations data for the synthesized products .....	xiii
X-Ray data for compound 68d.....	xxxi
Annexe 3. Partie expérimentale du chapitre 3 .....	xxxiii
NMR Experiments : Carbenoid Characterization .....	xxxiii
General procedures .....	xxxvi
General procedure A – Enantioselective iodocyclopropanation.....	xxxvi
General procedure A' – Racemic iodocyclopropanation.....	xxxvi
General Procedure B – Dihydroxylation.....	xxxvi
Characterizations data for the synthesized products .....	xxxviii
Annexe 4. Partie expérimentale du Chapitre 4 .....	xliv
General procedures .....	xliv
General procedure A : Characterization of the carbenoids.....	xliv
General procedure B : Enantioselective chlorocyclopropanations using zinc triflate. ...	xliv
General procedure B' : Racemic chlorocyclopropanations using zinc triflate. ....	l

NMR Experiments : Carbenoid Characterization .....	li
Carbenoid observation when mixing $\text{ZnCl}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBrCl}_2$ .....	li
Carbenoids observation when mixing $\text{ZnCl}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBr}_2\text{Cl}$ .....	liii
Carbenoids observation when mixing $\text{ZnBr}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBrCl}_2$ .....	lv
Carbenoid observation when mixing $\text{ZnBr}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBr}_2\text{Cl}$ .....	lvi
Characterizations data for the synthesized products .....	lvii
X-Ray data for compound 84s .....	lxiv
Annexe 5. Partie expérimentale du chapitre 5 .....	lxvi
General procedure : Carbenoids observations. ....	lxvi
NMR Experiments : Carbenoid Characterization .....	lxvii
Reference carbenoid : $\text{IZnCH}_2\text{I}$ (25a) .....	lxvii
Reference carbenoid : $\text{BrZnCH}_2\text{Br}$ (31b) .....	lxviii
Reference carbenoid : $\text{ClZnCH}_2\text{Cl}$ (30c) .....	lxix
Scrambling study : $\text{EtZnBr} + \text{CH}_2\text{I}_2$ .....	lxxi
Scrambling study : $\text{EtZnI} + \text{CH}_2\text{IBr}$ .....	lxxii
Scrambling study : $\text{EtZnCl} + \text{CH}_2\text{I}_2$ .....	lxxiii
Scrambling study : $\text{EtZnI} + \text{CH}_2\text{ICl}$ .....	lxxiv
Scrambling study : $\text{EtZnCl} + \text{CH}_2\text{IBr}$ .....	lxxv
Scrambling study : $\text{EtZnBr} + \text{CH}_2\text{ICl}$ .....	lxxvi
Scrambling study : $\text{EtZnBr} + \text{CHI}_3$ .....	lxxvii
Scrambling study : $\text{EtZnCl} + \text{CHI}_3$ .....	lxxviii
Scrambling study : $\text{EtZnI} + \text{CHBr}_3$ .....	lxxix
Scrambling study : $\text{EtZnI} + \text{CHBrCl}_2$ .....	lxxx
Scrambling study : $\text{EtZnCl} + \text{CHBr}_3$ .....	lxxxix

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Criblage d'additifs de type bases de Lewis pour la réaction de bromocyclopropanation. ....	28
<b>Tableau 2.</b> Essai des conditions réactionnelles précédentes sur différents substrats. ....	29
<b>Tableau 3.</b> Étendue réactionnelle de la réaction de bromocyclopropanation. ....	37
<b>Tableau 4.</b> Optimisation de la première réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective. ....	44
<b>Tableau 5.</b> Couleur de la solution du carbénoïde et rendement d'iodocyclopropanation en fonction du temps de formation. ....	49
<b>Tableau 6.</b> Étendue réactionnelle de la réaction d'iodocyclopropanation améliorée. ....	50
<b>Tableau 7.</b> Récapitulatif des carbénoïdes caractérisés. ....	59
<b>Tableau 8.</b> Extrait de l'optimisation de la première réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques. <sup>a</sup> ....	61
<b>Tableau 9.</b> Criblage de conditions pour la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique en utilisant le bromochlorocarbénoïde <b>86m</b> postulé. ....	77
<b>Tableau 10.</b> Criblage de conditions pour la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique en utilisant le dichlorocarbénoïde <b>59m</b> postulé. ....	79
<b>Tableau 11.</b> Criblage de la température d'ajout du substrat et du mode de remontée en température. ....	80
<b>Tableau 12.</b> Criblage de la température et du temps de formation du carbénoïde <b>59m</b> postulé. ....	81
<b>Tableau 13.</b> Criblage du nombre d'équivalents requis de chaque réactif. ....	82
<b>Tableau 14.</b> Réactions contrôles. ....	84
<b>Tableau 15.</b> Criblage du temps de réaction. ....	85
<b>Tableau 16.</b> Étendue réactionnelle de la réaction de chlorocyclopropanation. ....	86
<b>Tableau 17.</b> Récapitulatif des carbénoïdes caractérisés. ....	89
<b>Tableau 18.</b> Carbénoïdes monohalogénés étudiés et réactifs utilisés pour leurs formations... ..	91
<b>Tableau 19.</b> Déplacements chimiques <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C des carbénoïdes références. ....	97
<b>Tableau 20.</b> Carbénoïdes monohalogénés pouvant subir des brouillages d'halogènes. <sup>a,b</sup> ....	98
<b>Tableau 21.</b> Carbénoïdes dihalogénés étudiés et réactifs utilisés pour leurs formations. ....	111
<b>Tableau 22.</b> Déplacements chimiques <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C des carbénoïdes références. ....	111

<b>Tableau 23.</b> Carbénoïdes dihalogénés pouvant subir un brouillage d'halogènes. <sup>a,b</sup> .....	112
<b>Tableau 24.</b> Carbénoïdes caractérisés au cours de ce doctorat. ....	127

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrI}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2:4,5) dans le dichlorométhane deutéré.....	25
<b>Figure 2.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	26
<b>Figure 3.</b> Représentation ORTEP du composé <b>68d</b> . Élipsoïdes représentées à 50% de probabilité. ....	30
<b>Figure 4.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ utilisé comme étalon interne (0,11 équiv.). Les agrandissements représentent les signaux correspondant au propène. ....	32
<b>Figure 5.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré au cours du temps.....	33
<b>Figure 6.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ utilisé comme étalon interne (0,2 équiv.).....	35
<b>Figure 7.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Br}_2/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ utilisé comme étalon interne (0,1 équiv.).....	36
<b>Figure 8.</b> Récapitulatif des différents jeux de conditions de bromocyclopropanation stéréosélective. ....	42
<b>Figure 9.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{ZnI}_2/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ utilisé comme étalon interne (0,23 équiv.).....	46
<b>Figure 10.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	47
<b>Figure 11.</b> Graphique représentant la disparition du substrat <b>67a</b> et l'apparition du mélange des deux diastéréoisomères iodocyclopropanes <b>76a</b> et <b>76a-cis</b> en fonction du temps.....	50
<b>Figure 12.</b> Récapitulatif et comparaison des nouvelles conditions d'iodocyclopropanation. ..	59
<b>Figure 13.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{ZnCl}_2/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ utilisé comme étalon interne (0,19 équiv.).....	63
<b>Figure 14.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	64



<b>Figure 15.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_2\text{Cl}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. Triphénylméthane (0,19 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	66
<b>Figure 16.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	67
<b>Figure 17.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,1 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	69
<b>Figure 18.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_2\text{Cl}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,14 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	72
<b>Figure 19.</b> Structure cristallographique du composé <b>84s</b> . Éllipsoïdes représentées à 50% de probabilité. ....	88
<b>Figure 20.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,13 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	93
<b>Figure 21.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.....	94
<b>Figure 22.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ (0,5:0,5:1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré.....	95
<b>Figure 23.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{BrI}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	96
<b>Figure 24.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{ClI}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,15 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	97
<b>Figure 25.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,17 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	100
<b>Figure 26.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{IBr}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	101
<b>Figure 27.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,21 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	103
<b>Figure 28.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{ICl}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,25 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	104
<b>Figure 29.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{BrI}/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,26 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	106

<b>Figure 30.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,18 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	107
<b>Figure 31.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,14 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	114
<b>Figure 32.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	114
<b>Figure 33.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,17 équiv.) utilisé comme étalon interne.....	116
<b>Figure 34.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	116
<b>Figure 35.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,20 équiv.) utilisé comme étalon interne. ....	118
<b>Figure 36.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. ....	118
<b>Figure 37.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,19 équiv.) utilisé comme étalon interne. ....	122
<b>Figure 38.</b> Spectre RMN $^1\text{H}$ d'un mélange $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes. $\text{Ph}_3\text{CH}$ (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne. ....	123
<b>Figure 39.</b> Équation de l'enthalpie libre de Gibbs.....	124
<b>Figure 40.</b> Différentes versions de la réaction de bromocyclopropanation. ....	125
<b>Figure 41.</b> Amélioration des conditions d'iodocyclopropanation. ....	126

## Liste des schémas

<b>Schéma 1.</b> Exemples de composés biologiquement actifs comportant les motifs monofluorocyclopropane ou monochlorocyclopropane. ....	2
<b>Schéma 2.</b> Squelettes macrocycliques des produits naturels contenant le motif chlorocyclopropane. ....	2
<b>Schéma 3.</b> Groupements R <sup>1</sup> et R <sup>2</sup> des différentes phorbasides et callipeltosides. ....	3
<b>Schéma 4.</b> Lithiations d'halocyclopropanes et transmétallations. ....	4
<b>Schéma 5.</b> Couplages croisés d'iodocyclopropanes. ....	5
<b>Schéma 6.</b> Étape d'ouverture radicalaire du bromocyclopropane lors de la synthèse totale de la Cortistatine A. ....	5
<b>Schéma 7.</b> Activation photochimique radicalaire de bromocyclopropanes et cyclisations. ....	6
<b>Schéma 8.</b> Substitution formelle intramoléculaire de Rubin. ....	6
<b>Schéma 9.</b> Représentations d'un carbène de Fisher et d'un carbénoïde. ....	7
<b>Schéma 10.</b> Première synthèse du carbénoïde <b>25a</b> et première application. ....	8
<b>Schéma 11.</b> Effet directeur d'une fonction alcool proximale lors d'une réaction de cyclopropanation. ....	8
<b>Schéma 12.</b> Essai de cyclopropanation du cyclohexène de Simmons et Smith en utilisant le chloriodométhane. ....	9
<b>Schéma 13.</b> Cyclopropanation utilisant le dibromométhane selon le protocole de Simmons et Smith. ....	9
<b>Schéma 14.</b> Formation de l'iodure d'(iodométhyl)zinc <b>25a</b> et du bis(iodométhyl)zinc <b>25d</b> en utilisant le diazométhane. ....	10
<b>Schéma 15.</b> Formation du bis(chlorométhyl)zinc <b>30d</b> par Wittig en utilisant du diazométhane et cyclopropanation. ....	10
<b>Schéma 16.</b> Formation des bromo- et chlorocarbénoïdes de type Simmons-Smith en utilisant le protocole de Wittig. ....	11
<b>Schéma 17.</b> Cyclopropanation du cyclohexène de Furukawa. ....	11
<b>Schéma 18.</b> Cyclopropanation utilisant le diéthylzinc et le chloriodométhane. ....	12
<b>Schéma 19.</b> Les trois différents types de carbénoïdes de zinc. ....	12
<b>Schéma 20.</b> Modifications du contre-ion d'un carbénoïde. ....	13

<b>Schéma 21.</b> États de transitions décrits pour l'étape de cyclopropanation. ....	14
<b>Schéma 22.</b> Synthèse du motif chlorocyclopropane de la chaîne latérale de la callipeltoside A du groupe Evans.....	15
<b>Schéma 23.</b> Synthèse du motif cyclopropane de la chaîne latérale de la callipeltoside A du groupe Paterson.....	16
<b>Schéma 24.</b> Premières halocyclopropanations du cyclohexène. ....	16
<b>Schéma 25.</b> Carbénoïdes des halocyclopropanations décrites par Furukawa. ....	17
<b>Schéma 26.</b> Iodocyclopropanation de Hashimoto utilisant le substrat comme solvant. ....	17
<b>Schéma 27.</b> Bromocyclopropanation de Miyano. ....	17
<b>Schéma 28.</b> Fluorocyclopropanation diastéréosélective de Terashima.....	18
<b>Schéma 29.</b> Halocyclopropanations diastéréosélectives de Walsh. ....	19
<b>Schéma 30.</b> Réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques. ....	19
<b>Schéma 31.</b> Réaction de chlorocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.....	20
<b>Schéma 32.</b> Synthèse du motif chlorocyclopropane lors de la synthèse totale de la Muironolide A par le groupe Zakarian. ....	20
<b>Schéma 33.</b> Fluorocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques. ....	21
<b>Schéma 34.</b> Tentative de bromocyclopropanation de l'alcool cinnamique utilisant du bromodiiodométhane. ....	22
<b>Schéma 35.</b> Mécanisme proposé pour la formation d'un halogénoiodocarbénoïde de type Simmons-Smith à partir du bromodiiodométhane.....	23
<b>Schéma 36.</b> Brouillages d'halogènes possibles pouvant expliquer l'apparition de diiodocarbénoïdes. ....	24
<b>Schéma 37.</b> Réactions envisageables entre le diéthylzinc et le bromodiiodométhane.....	25
<b>Schéma 38.</b> États de transitions possibles où un atome d'iode (à gauche) ou de brome (à droite) est le groupement partant. ....	26
<b>Schéma 39.</b> Différents carbénoïdes possibles et chemins synthétiques. ....	31
<b>Schéma 40.</b> Protocole de l'étude RMN <sup>1</sup> H pour la formation de dibromocarbénoïdes <b>58</b> .....	31
<b>Schéma 41.</b> Carbénoïde proposé et mécanisme de sa formation. ....	34
<b>Schéma 42.</b> Protocole de l'étude RMN pour la mise en évidence de la production de propène. ....	35
<b>Schéma 43.</b> Voie alternative proposée pour la synthèse du carbénoïde <b>58b</b> . ....	36

<b>Schéma 44.</b> Nouvelle voie suggérée pour l'accès au carbénoïde <b>58b</b> .	40
<b>Schéma 45.</b> Troisième jeu de conditions de bromocyclopropanation énantiosélective.	40
<b>Schéma 46.</b> Couplage de Suzuki Miyaura sur le bromocyclopropane <b>68i</b> et sur son homologue iodé <b>76i</b> .	41
<b>Schéma 47.</b> Récapitulatif de la réaction d'iodocyclopropanation précédemment développée.	44
<b>Schéma 48.</b> Parallèle entre la formation du carbénoïde de bromocyclopropanation <b>58b</b> •2Et <sub>2</sub> O et le possible carbénoïde d'iodocyclopropanation <b>57a</b> •2Et <sub>2</sub> O.	45
<b>Schéma 49.</b> Protocole de formation du diiodocarbénoïde de Simmons-Smith <b>57a</b> .	46
<b>Schéma 50.</b> Premier essai d'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique.	48
<b>Schéma 51.</b> Iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique selon les conditions optimisées.	49
<b>Schéma 52.</b> Protocole de l'étude du temps de réaction nécessaire.	50
<b>Schéma 53.</b> Comparaison des deux états de transition menant aux iodocyclopropanes <i>cis</i> et <i>trans</i> en fonction d'une substitution alkyle (haut) ou aryle (bas) en position 3.	54
<b>Schéma 54.</b> Observation par RMN <sup>1</sup> H du cyclopropane déhalogéné <b>78a</b> lors de la réaction d'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique <b>67a</b> .	55
<b>Schéma 55.</b> Formation du zinciocarbénoïde <b>79aa</b> .	55
<b>Schéma 56.</b> Première voie postulée pouvant expliquer la formation du dihydrocyclopropane <b>78</b> .	56
<b>Schéma 57.</b> Transmétallation intramoléculaire observée par Lucie Zimmer.	56
<b>Schéma 58.</b> Proposition mécanistique de formation du sous-produit cyclopropane <b>78</b> .	57
<b>Schéma 59.</b> Nouvelles conditions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes trisubstitués et non-protégés.	58
<b>Schéma 60.</b> Précédentes conditions de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques.	60
<b>Schéma 61.</b> Protocole de formation du réactif chlorodiiodométhane.	61
<b>Schéma 62.</b> Parallèle entre les carbénoïdes de bromocyclopropanation <b>58b</b> et d'iodocyclopropanation <b>57a</b> avec le possible carbénoïde de chlorocyclopropanation <b>59c</b> .	62
<b>Schéma 63.</b> Protocole de formation du chlorure de (dichlorométhyl)zinc <b>59c</b> .	63
<b>Schéma 64.</b> Différentes associations de réactifs zinciques et haloformes ainsi que les carbénoïdes théoriquement formés.	65
<b>Schéma 65.</b> Protocole général de formation des différents carbénoïdes.	66

<b>Schéma 66.</b> Protocole de formation du carbénoïde <b>86c</b> en utilisant du chlorure de zinc(II) et du dibromochlorométhane. ....	66
<b>Schéma 67.</b> Mécanisme réactionnel expliquant la formation du dibromocarbénoïde <b>58c</b> .....	68
<b>Schéma 68.</b> Mécanisme réactionnel expliquant la formation de propène.....	68
<b>Schéma 69.</b> Protocole de formation du dichlorocarbénoïde <b>59b</b> en utilisant du bromure de zinc(II) et du dibromochlorométhane. ....	69
<b>Schéma 70.</b> Mécanisme de formation préférentielle du chlorure de (dichlorométhyl)zinc dans le système EtZnCl / CHBr <sub>2</sub> Cl. ....	70
<b>Schéma 71.</b> Mécanisme de formation préférentielle d'halogénures de (bromochlorométhyl)zinc <b>86</b> dans le système EtZnBr / CHBrCl <sub>2</sub> .....	71
<b>Schéma 72.</b> Protocole de formation du carbénoïde <b>86b</b> en utilisant du bromure de zinc(II) et du dibromochlorométhane. ....	71
<b>Schéma 73.</b> Mécanisme de formation préférentielle du bromure de (dibromométhyl)zinc dans le système EtZnBr / CHBr <sub>2</sub> Cl. ....	73
<b>Schéma 74.</b> Représentation simplifiée des ratios de carbénoïdes dans les deux systèmes selon l'avancement de la réaction. ....	74
<b>Schéma 75.</b> Carbénoïdes portant différents contre-ions.....	75
<b>Schéma 76.</b> Utilisation de triflate de zinc(II) pour la génération de carbénoïdes. ....	76
<b>Schéma 77.</b> Premier essai de chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique <b>67a</b> utilisant le triflate de (dichlorométhyl)zinc <b>59m</b> . ....	78
<b>Schéma 78.</b> Tentative de chlorocyclopropanation avec un temps de formation de carbénoïde de 2 heures à 0 °C. ....	81
<b>Schéma 79.</b> Équilibre de Schlenk entre le triflate de zinc(II) et le diéthylzinc.....	83
<b>Schéma 80.</b> Chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique utilisant du chlorure de zinc(II) dans les conditions optimisées.....	86
<b>Schéma 81.</b> Méthodologie de fluorocyclopropanation précédemment développée par notre groupe. ....	90
<b>Schéma 82.</b> Protocole de formation de l'iodure d'(iodométhyl)zinc <b>25a</b> . ....	92
<b>Schéma 83.</b> Protocole de formation du bromure de (bromométhyl)zinc <b>31b</b> . ....	93
<b>Schéma 84.</b> Ajout de 2 équivalents de THF au milieu réactionnel précédent. ....	94

<b>Schéma 85.</b> Protocole de formation du bromure de (bromométhyl)zinc <b>31b</b> en utilisant le bromiodométhane. ....	95
<b>Schéma 86.</b> Équilibre de Schlenk possible entre le bromocarbénoïde de type Simmons-Smith <b>31b</b> et celui de type Wittig-Denmark <b>31d</b> . ....	96
<b>Schéma 87.</b> Protocole de formation du chlorure de (chlorométhyl)zinc <b>30c</b> en utilisant le bromiodométhane. ....	97
<b>Schéma 88.</b> Différentes paires de carbénoïdes et brouillages d'halogènes. ....	99
<b>Schéma 89.</b> Protocole de formation du bromure d'(iodométhyl)zinc <b>25b</b> et brouillage potentiel subséquent. ....	100
<b>Schéma 90.</b> Carbénoïdes et produits de parachèvement observés. ....	100
<b>Schéma 91.</b> Protocole de formation de l'iodure de (bromométhyl)zinc <b>31a</b> et brouillage subséquent potentiel. ....	101
<b>Schéma 92.</b> Formation préférentielle du bromure d'(iodométhylzinc) <b>25b</b> . ....	101
<b>Schéma 93.</b> Bilan énergétique du système $C_1H_2Br_1I_1Zn_1$ . ....	102
<b>Schéma 94.</b> Formation du chlorure d'(iodométhyl)zinc <b>25c</b> et brouillage subséquent potentiel. ....	102
<b>Schéma 95.</b> Carbénoïdes et produits de parachèvement observés. ....	103
<b>Schéma 96.</b> Formation de l'iodure de (chlorométhyl)zinc <b>30a</b> et brouillage subséquent potentiel. ....	103
<b>Schéma 97.</b> Formation préférentielle du chlorure d'(iodométhylzinc) <b>25c</b> . ....	104
<b>Schéma 98.</b> Bilan énergétique du système $C_1H_2Cl_1I_1Zn_1$ . ....	105
<b>Schéma 99.</b> Protocole de formation du chlorure de (bromométhyl)zinc <b>31c</b> et brouillage subséquent potentiel. ....	105
<b>Schéma 100.</b> Mélange de carbénoïdes obtenu pour le système $C_1H_2Br_1Cl_1Zn_1$ . ....	106
<b>Schéma 101.</b> Protocole de formation du bromure de (chlorométhyl)zinc <b>30b</b> et brouillage subséquent potentiel. ....	107
<b>Schéma 102.</b> Mélange des deux carbénoïdes <b>30b</b> et <b>31c</b> observé. ....	107
<b>Schéma 103.</b> Bilan enthalpique du système $C_1H_2Br_1Cl_1Zn_1$ . ....	108
<b>Schéma 104.</b> Récapitulatif des systèmes étudiés. ....	108
<b>Schéma 105.</b> Déplacements chimiques $^1H$ des halogénures d'(iodométhyl)zinc <b>25</b> et électronégativité des contre-ions. ....	109

<b>Schéma 106.</b> Rationalisation des augmentations d'entropie postulées.....	110
<b>Schéma 107.</b> Protocole de formation du bromure de (diiodométhyl)zinc <b>57b</b> . ....	113
<b>Schéma 108.</b> Récapitulatif des carbénoïdes et produits de parachèvement observés. ....	115
<b>Schéma 109.</b> Protocole de formation du chlorure de (diiodométhyl)zinc <b>57c</b> . ....	115
<b>Schéma 110.</b> Récapitulatif des carbénoïdes et produits de parachèvement observés. ....	117
<b>Schéma 111.</b> Protocole de formation de l'iodure de (dibromométhyl)zinc <b>58a</b> . ....	117
<b>Schéma 112.</b> Mécanisme réactionnel expliquant l'apparition des produits observés dans le système EtZnI / CHBr <sub>3</sub> . <sup>a</sup> .....	120
<b>Schéma 113.</b> Protocole de formation de l'iodure de (dichlorométhyl)zinc <b>59a</b> . ....	120
<b>Schéma 114.</b> Mécanisme réactionnel supposés dans le système EtZnI / CHBrCl <sub>2</sub> . <sup>a</sup> .....	121
<b>Schéma 115.</b> Protocole de formation du chlorure de (dibromométhyl)zinc <b>58c</b> . ....	122
<b>Schéma 116.</b> Mécanisme de formation des différents carbénoïdes observés. ....	123
<b>Schéma 117.</b> Carbénoïdes présents durant la réaction de fluorocyclopropanation et restants à caractériser. ....	128
<b>Schéma 118.</b> Synthèse de cyclopropanes en utilisant des carbénoïdes de zinc substitués.....	130



## Liste des sigles

CCM	chromatographie sur couche mince
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
<i>ee</i>	excès énantiomérique
ESI	Electrospray ionisation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy
IR	Infrarouge
MIB	3-exo-Morpholinoisoborneol
MIRC	Michael-Induced Ring Closing
MS	Molecular Sieves
n.d.	non déterminé
nm	nanomètres
NMO	N-methylmorpholine N-oxide
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Elipsoid Plot
ppm	part per million
R <sub>f</sub>	rapport frontal
rd	rapport diastéréomérique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
THF	Tetrahydrofurane
TMS	triméthylsilyl
tp	Température pièce
tr	temps de rétention
UV	ultraviolet

## Liste des abréviations

°C	dégrés Celsius
$\Delta$	variation
S	entropie
Å	Angström
Ac	Acétyl
add.	Addition
app.	apparent
aq.	Aqueux
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
bu	butyl
Bz	Benzoyl
<i>cf</i>	<i>confer</i>
cm	centimètres
Cy	Cyclohexyl
conc.	Concentration
<i>d</i>	di
dm	décimètres
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylpyridyl
$\delta$	déplacement chimique
etc.	<i>et cetera</i>
<i>E</i>	Entgegen
Et	éthyl
équiv.	Équivalent(s)
G	enthalpie libre
g	grammes
<i>gem</i>	géminal
h	heure(s)

H	enthalpie
Het	hétéro
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
J	constante de couplage
kJ	kilojoule(s)
L	Litre(s)
μL	microlitres
mg	milligrammes
mL	millilitres
mmol	milli-mole(s)
M	molaire
Me	méthyl
Mes	mésityl
MHz	Megahertz
min	minute(s)
mol	mole(s)
Ms	Mésyl
N	normalité
<i>n</i>	<i>normal</i>
Neg	negative
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phényl
Pos	positif
ppy	2-phénylpyridyl
Pr	propyl
Pyr.	pyridine
Récup.	récupération
rdt	rendement
<i>t</i>	<i>tert</i>

T, temp.	température
Tf	trifluorométhanesulfonyl (triflyl)
t <sub>r</sub>	temps de rétention
vs	<i>versus</i>
X	halogène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl
Z	Zusammen

*À ma famille*

*«Et si vous ne pouvez pas être les saints de la  
connaissance, soyez en du moins les guerriers.»*

*Friedrich Nietzsche*

## Remerciements

Je voudrais dans un premier temps remercier le professeur André Charette pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche en tant que stagiaire tout d'abord, puis en tant qu'étudiant au doctorat. J'ai passé en tout 5 ans dans ses laboratoires, avec à ma disposition tous les produits et tout le matériel nécessaires, et surtout avec une très grande liberté. Ce dernier point est particulièrement apprécié, car j'ai ainsi pu m'essayer à de nombreux projets différents et finalement persévérer dans celui qui me fascinait. Je te remercie aussi pour tout ce que tu m'as enseigné, pour toutes les discussions stimulantes que nous avons eues et pour toutes les opportunités que tu m'as permis de saisir. Je ne peux imaginer de meilleur environnement pour s'épanouir en tant que scientifique.

Je voudrais aussi remercier les autres membres de mon jury, qui ont accepté de lire, de corriger et d'évaluer cette thèse : les professeurs Hélène Lebel, Yvan Guindon et Thierry Ollevier.

Mes prochains remerciements vont à tous les membres du groupe Charette, présents et passés. J'aimerais plus particulièrement remercier Barbara Bessis, notre adjointe administrative pour sa gentillesse, sa patience, son efficacité et son implication dans le groupe; Marie-Noëlle Roy, ancienne étudiante à la maîtrise et ancienne agent de recherche dans notre groupe pour avoir été ma superviseure durant mon stage; la professeure Hélène Lebel, pour toutes les discussions que l'on a pu avoir et ses conseils tout au long de mon doctorat; les docteurs Jeremy Zimbron, Samuel J. Aspin et Chandra Navuluri, anciens chercheurs postdoctoraux avec qui j'ai à un certain moment partagé un laboratoire et qui m'ont énormément enseigné; les docteurs Guillaume Pelletier, Vincent Lindsay, Louis-Philippe Bonhomme Beaulieu et William Schultz Bechara, doctorants de la génération précédente que je regarde toujours avec admiration et qui m'ont encouragé, aidé et inspiré; le docteur Éric Lévesque pour sa motivation et les nombreuses conversations partagées à essayer de réinventer la chimie; Guillaume Benoit, pour avoir été mon binôme de début de doctorat et avoir partagé les joies et déceptions des débuts; Carolyn Ladd, pour avoir eu la patience de corriger tout ce que j'ai écrit en anglais durant ces 5 ans; Maithri Venkat, Nicolas Diercxsens, Jérôme Sarie et Victoire Lantrain, les stagiaires que j'ai pu superviser au cours de mes études graduées.

Je voudrais remercier par la suite Francine Bélanger-Gariépy et Michel Simard qui ont eu la patience de m'enseigner les bases de la résolution de structures par diffraction des rayons X, et grâce à qui j'ai pu découvrir un autre pan de la chimie. De la même façon, je voudrais remercier Vanessa Kairouz du centre de chimie en flux continu pour sa gentillesse et sa patience, les membres des centres de spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire de l'Université de Montréal ainsi que les membres de l'atelier mécanique pour leur aide.

D'un point de vue plus personnel maintenant, je voudrais remercier mes parents et mes frères qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours soutenu; le docteur Julie Kempf, amie très chère et de longue date ayant effectué son doctorat dans le groupe de la professeure Andreea Schmitzer et sans qui je n'aurais certainement pas eu le courage de traverser l'Atlantique. Enfin, je voudrais remercier du fond du cœur Emmanuelle Allouche qui partage à la fois ma vie en dedans et en dehors du labo pour tout son soutien, sa compréhension et ses encouragements. Merci de m'avoir aidé à traverser ce doctorat, d'avoir relu cette thèse maintes et maintes fois, de m'avoir supporté et soutenu quand je n'en pouvais plus et d'avoir partagé ma joie dans les moments plus heureux.

# Chapitre 1. Introduction

## 1.1 Généralités sur les cyclopropanes et monohalocyclopropanes

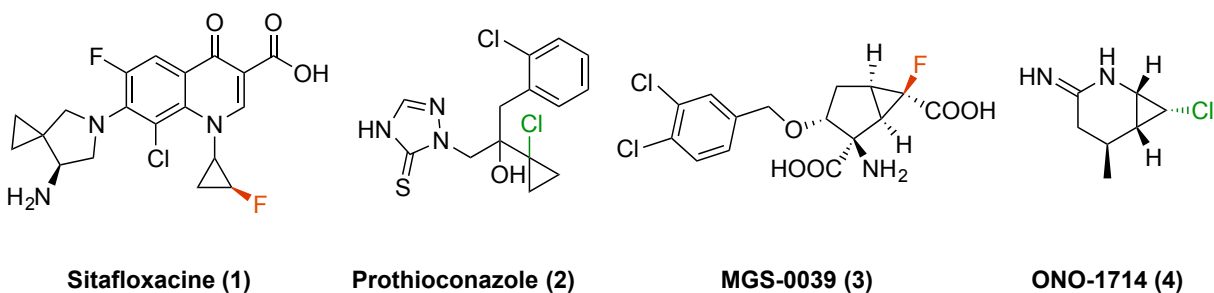
Le cyclopropane est le plus petit cycle carboné existant, possédant des angles de liaisons atypiques de 60° et une conformation unique plaçant tous ses groupements en positions éclipsées.<sup>1</sup> En raison de ses propriétés particulières, le cyclopropane fait partie des cycles carbonés les plus utilisés pour l'élaboration de nouveaux principes actifs,<sup>2</sup> étant généralement utilisé pour rigidifier la structure générale d'un composé<sup>3</sup> ou en tant qu'isostère d'alcènes, de groupements *gem*-diméthyl ou *gem*-difluoro.<sup>4</sup> À ce jour, 38 médicaments approuvés comportent ce motif,<sup>5</sup> en faisant une cible de choix pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse. L'introduction d'un atome d'halogène sur ce cycle peut alors avoir différents buts, comme une amélioration de l'activité biologique d'un composé par une modification de ses propriétés physicochimiques par exemple.<sup>6</sup> En fonction de ces objectifs, les halocyclopropanes peuvent alors être regroupés en deux catégories distinctes : les fluoro- et chlorocyclopropanes d'un côté, et les bromo- et iodocyclopropanes de l'autre.

### 1.1.1 Fluoro- et chlorocyclopropanes

Les fluoro- et chlorocyclopropanes sont des motifs souvent rencontrés dans la structure finale de composés bioactifs (Schéma 1). La sitafloxacin **1** est, par exemple, un antibactérien et il s'agit du premier médicament autorisé comportant un motif fluorocyclopropane.<sup>7</sup> Le prothioconazole **2** est quant à lui un fongicide à spectre large développé par Bayer et comportant un motif chlorocyclopropane, utilisé pour les cultures de blé et d'orge.<sup>8</sup> Le composé **3** dont le fluorocyclopropane est substitué en position *gem* du fluor est un composé utilisé en recherche neuroscientifique et permettant d'augmenter la délivrance de dopamine et de sérotonine, ayant donc des effets anxiolytiques et antidépresseurs.<sup>9</sup> Enfin, le composé **4** est un inhibiteur de synthèse à monoxyde d'azote.<sup>10</sup>

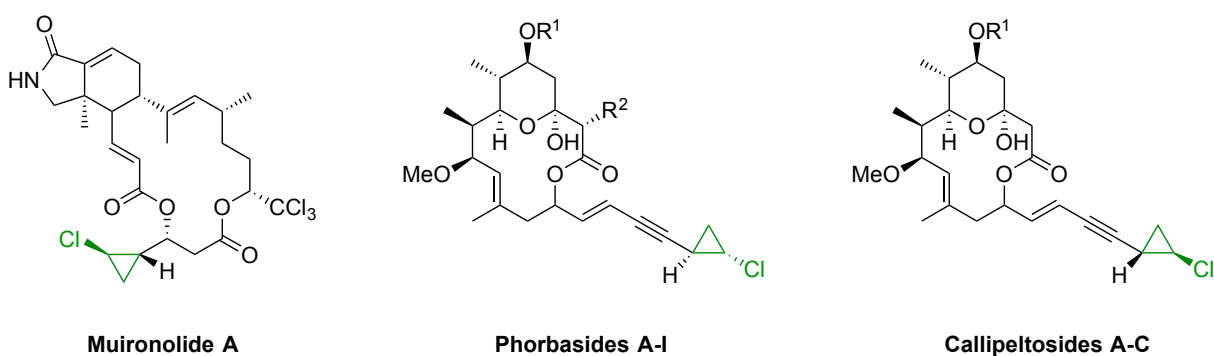


**Schéma 1.** Exemples de composés biologiquement actifs comportant les motifs monofluorocyclopropane ou monochlorocyclopropane.

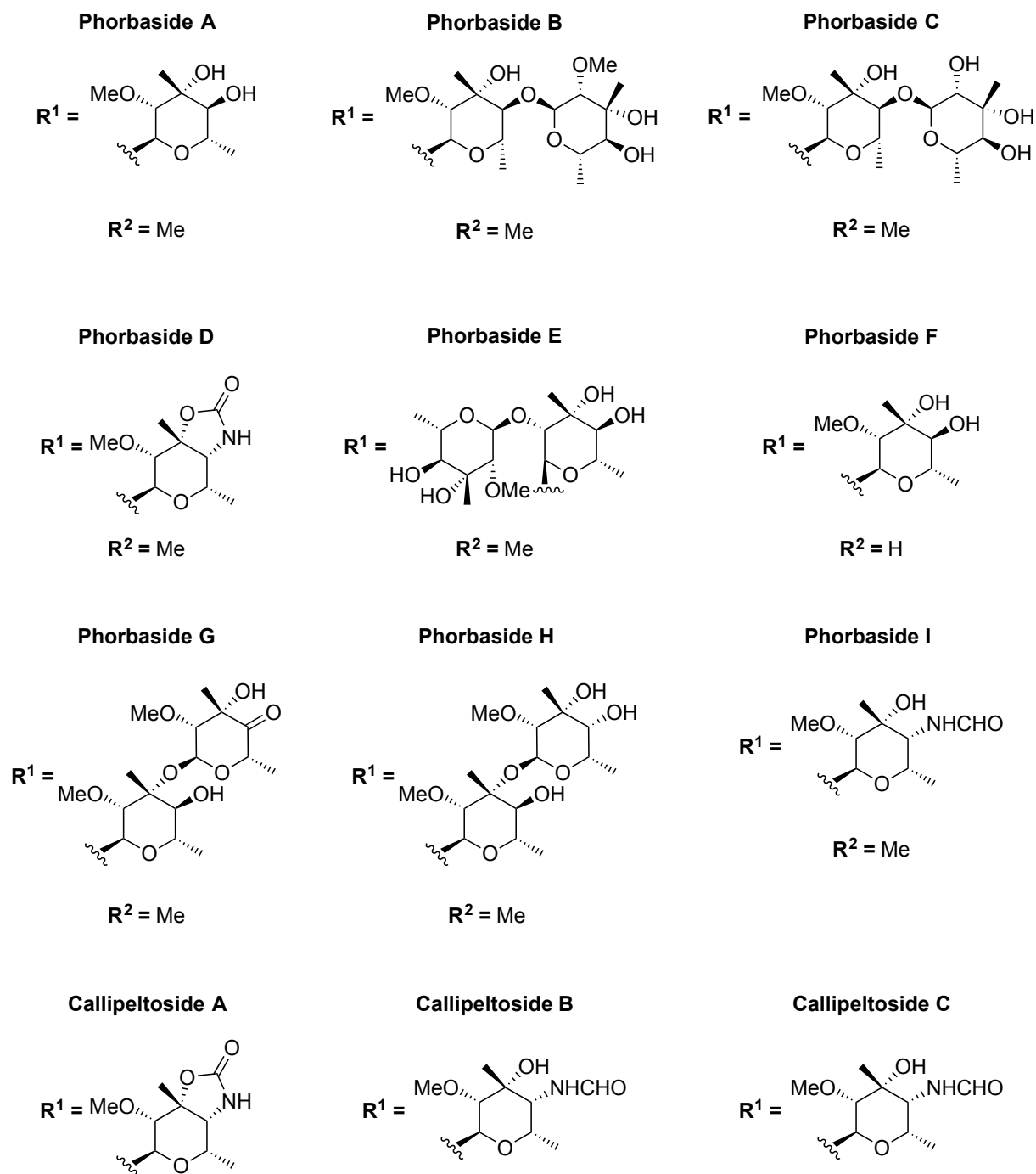


Seul le motif chlorocyclopropane a cependant pu être observé dans des produits naturels jusqu'à présent, et ce dans trois familles distinctes de composés : la muironolide A,<sup>11</sup> les phorbasides A à I<sup>12</sup> et les callipeltosides A à C (Schéma 2).<sup>13</sup> Les phorbasides et callipeltosides sont des composés très semblables, uniquement différenciables par les différents sucres reliés au macrolide principal (groupement R<sup>1</sup>), à la présence ou non d'un méthyl en position  $\alpha$  de l'ester du macrolide (groupement R<sup>2</sup>) et de la stéréochimie du chlorocyclopropane terminal (Schéma 3). Certains de ces composés possèdent des activités biologiques intéressantes : la phorbaside C par exemple est celle possédant le meilleur IC<sub>50</sub> envers la lignée HCT-116 du cancer du côlon chez l'humain.<sup>12b</sup>

**Schéma 2.** Squelettes macrocycliques des produits naturels contenant le motif chlorocyclopropane.



**Schéma 3.** Groupements R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> des différentes phorbasides et callipeltosides.

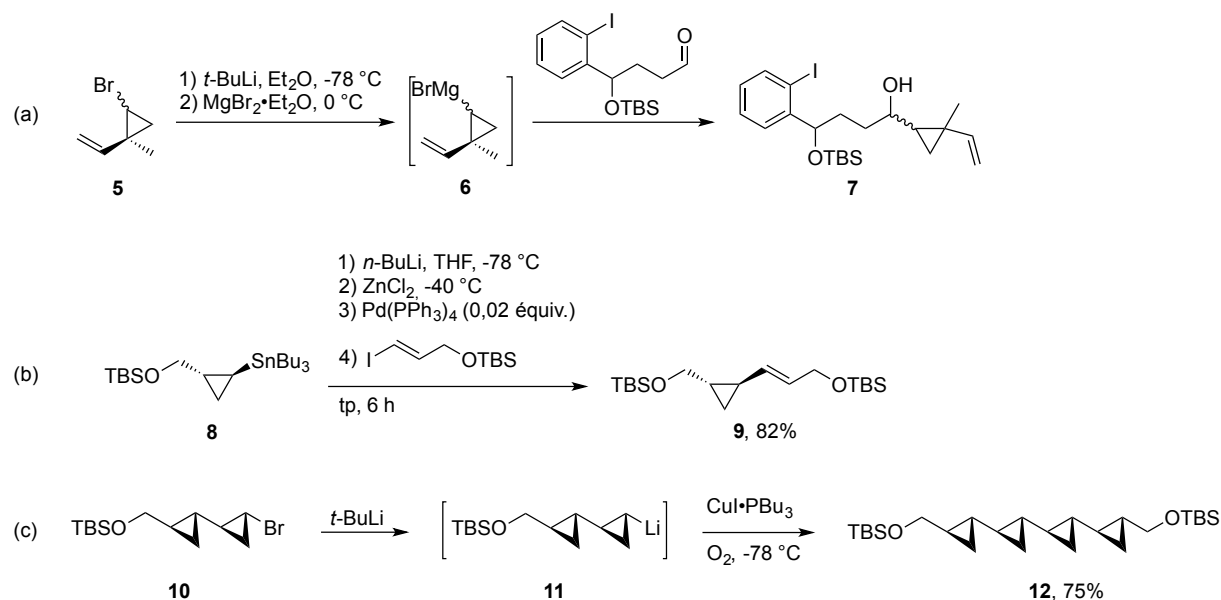


Le défi consistant à synthétiser en laboratoires ces molécules a grandement participé à l'essor des différentes methodologies de synthèse du motif chlorocyclopropane, dont certaines seront détaillées un peu plus tard au cours de cette introduction.<sup>14,15,16,17,18,19,20,21,22</sup>

## 1.1.2 Bromo- et iodocyclopropanes

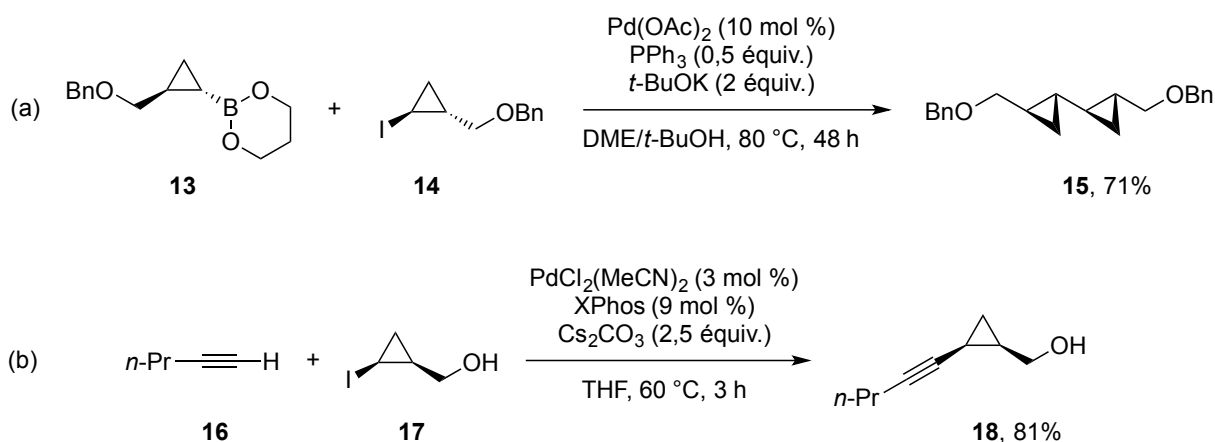
Dû à la force de liaison plus faible des liens C-I et C-Br, les composés iodo- et bromocyclopropanes sont quant à eux d'intérêt car ils peuvent s'avérer être des intermédiaires de choix pour la synthèse de motifs plus complexes. La première réaction de fonctionnalisation d'halocyclopropanes a été faite par un échange halogène-lithium permettant d'obtenir des composés cyclopropyl-lithiens, pouvant être utilisés avec différents électrophiles et démontrant une certaine rétention de configuration.<sup>23</sup> Ces composés lithiens peuvent aussi subir une transmétallation avec différents sels métalliques.<sup>24</sup> le groupe d'Overman a par exemple utilisé cette stratégie lors de la synthèse totale de l'acide scopadulcique B (Schéma 4, équation a).<sup>25</sup> Une réaction de Negishi est aussi possible si la transmétallation est effectuée avec des sels de zinc (Schéma 4, équation b),<sup>26</sup> ainsi que des homocouplages au cuivre, comme dans la synthèse du composé naturel (-)-U106305 par Falck (Schéma 4, équation c).<sup>27</sup> Le groupe de Knochel a de son côté développé la métallation directe d'iodo et bromocyclopropanes en utilisant des réactifs de Grignard encombrés comme le bromure ou chlorure d'isopropylmagnésium, permettant de s'affranchir de l'étape de lithiation.<sup>28,29</sup>

**Schéma 4.** Lithiations d'halocyclopropanes et transmétallations.



Concernant les couplages croisés d'halocyclopropanes à proprement parler, le premier exemple de couplage de Suzuki-Miyaura n'a été décrit qu'en 1996 par notre groupe,<sup>30</sup> et a été par la suite appliqué à la synthèse racémique du fragment dicyclopropanique **15**, intermédiaire de synthèse des produits naturels (-)-U106305 et (-)-FR900848 (Schéma 5, équation a).<sup>31</sup> Le groupe de Cossy a plus récemment développé une méthodologie de couplage de Sonogashira de composés iodocyclopropanes et ce, sans utiliser de cuivre, donnant accès à une variété de cyclopropanes di- et trisubstitués (Schéma 5, équation b).<sup>32</sup> Des exemples de fonctionnalisations C-H ont aussi été récemment reportés.<sup>33</sup>

**Schéma 5.** Couplages croisés d'iodocyclopropanes.



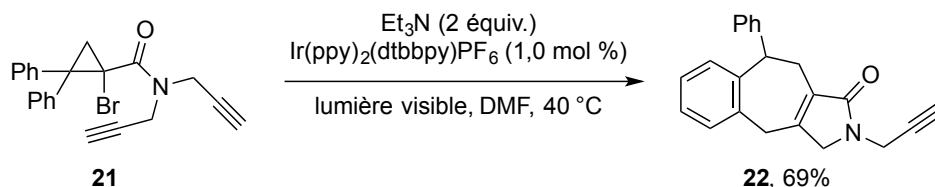
L'approche radicalaire est aussi une voie possible de fonctionnalisation d'halocyclopropanes : le groupe de Baran a par exemple effectué une homologation de cycle par ouverture d'un bromocyclopropane en position  $\alpha$  d'une cétone durant la synthèse totale de la Cortistatine A (Schéma 6).<sup>34</sup>

**Schéma 6.** Étape d'ouverture radicalaire du bromocyclopropane lors de la synthèse totale de la Cortistatine A.



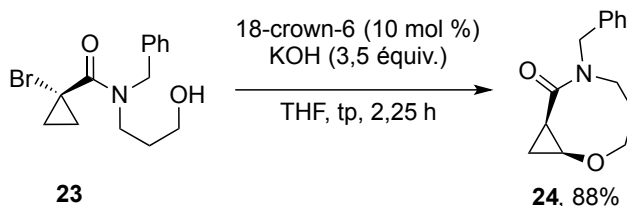
Le groupe de Stephenson a de son côté utilisé un catalyseur d'iridium afin de générer le cyclopropyl radical de manière photochimique à partir d'un bromocyclopropane substitué par un groupement électroattracteur en position *gem*.<sup>35</sup> Une fois ce radical formé, une addition 5-*exo-dig* peut alors se produire. Dépendamment du substrat, il a été montré qu'un réarrangement de Cope peut avoir lieu afin de former différents composés polycycliques (Schéma 7).

**Schéma 7.** Activation photochimique radicalaire de bromocyclopropanes et cyclisations.



Enfin, le groupe de Rubin a quant à lui travaillé à développer des méthodes de substitutions formelles de bromocyclopropanes par la succession d'une étape d'élimination suivie par une attaque de Michael sur la double liaison formée par différents nucléophiles.<sup>36,37</sup> Dans leur dernier article, les auteurs décrivent par exemple des substitutions formelles intramoléculaires dont la fonction nucléophile est un alcoolate (Schéma 8).<sup>38</sup>

**Schéma 8.** Substitution formelle intramoléculaire de Rubin.



## 1.2 Généralités sur les carbénoïdes

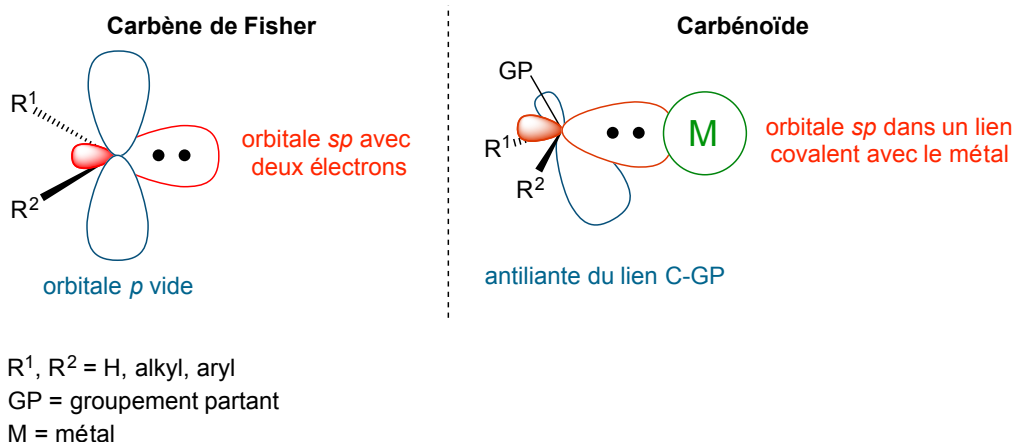
Il existe trois grandes stratégies de synthèse de dérivés cyclopropanes :<sup>39</sup> la réaction de cyclisation [2+1] entre un alcène et un carbène métallique ou libre, provenant généralement de composés diazoïques; les additions de Michael sur des dérivés  $\alpha,\beta$ -insaturés suivies d'une fermeture de cycle (MIRC); et enfin les cyclopropanations [2+1] en utilisant des carbénoïdes métalliques. Puisque cette thèse discutera seulement de cette dernière stratégie, il convient d'en

introduire l'histoire et les avancées clés, mais avant tout de bien en définir les termes essentiels.

### 1.2.1 Carbénoïde vs Carbène

Bien que souvent confondus dans la littérature scientifique, les carbénoïdes et les carbènes sont des entités très différentes.<sup>40</sup> En premier lieu, un carbénoïde de zinc est un composé électrophile,<sup>41</sup> contrairement à un carbène de Schrock qui a généralement un caractère nucléophile. Un carbène de Fisher est donc une meilleure analogie, même si encore une fois erronée.<sup>42</sup> Ce dernier possède une orbitale occupée par deux électrons ainsi qu'une orbitale  $p$  vacante. Ce carbène peut être stabilisé par un métal mais peut aussi exister sous forme libre. Le carbone a ici une hybridation  $sp^2$ , et l'attaque de la double liaison lors de la cyclopropanation se fait dans cette orbitale  $p$  vacante. À l'inverse, un carbénoïde est un composé où le carbone portant le métal est aussi substitué par un groupement partant, généralement un halogène. Le carbone a une hybridation  $sp^3$ , et l'attaque de la double liaison du substrat se fait dans l'orbitale antiliante du lien carbone-halogène lors de la réaction de cyclopropanation (Schéma 9).

**Schéma 9.** Représentations d'un carbène de Fisher et d'un carbénoïde.

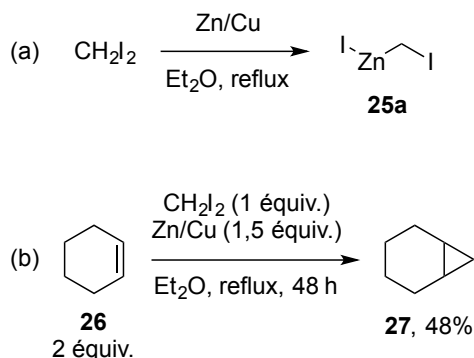


### 1.2.2 Carbénoïdes de zinc : historique

En 1929, Emschwiller a rapporté la première synthèse et description structurale de l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** par action d'un alliage zinc/cuivre sur du diiodométhane dans

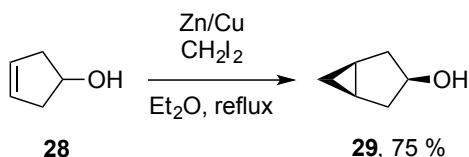
de l'éther diéthylique à reflux (Schéma 10, équation a).<sup>43</sup> Il a cependant fallu attendre près de 30 ans pour que Simmons et Smith découvrent que ce réactif pouvait promouvoir la synthèse de cyclopropanes à partir d'alcènes dans les mêmes conditions (Schéma 10, équation b).<sup>44</sup> Grâce à cette découverte, l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a**<sup>45</sup> est désormais connu sous le nom de carbénoïde de Simmons-Smith.<sup>46</sup>

**Schéma 10.** Première synthèse du carbénoïde **25a** et première application.



Peu après cette découverte initiale, la première version diastéréosélective a été rapportée, alors qu'il a été remarqué qu'un alcool proche de la double liaison à cyclopropaner permettait de diriger le carbénoïde sur la face de l'alcène où se situait cette fonction, mettant en exergue le caractère acide de Lewis du centre métallique (Schéma 11).<sup>47</sup> Cette interaction se révélera par la suite être la clé de voûte pour le développement de méthodologies énantiosélectives.<sup>48</sup>

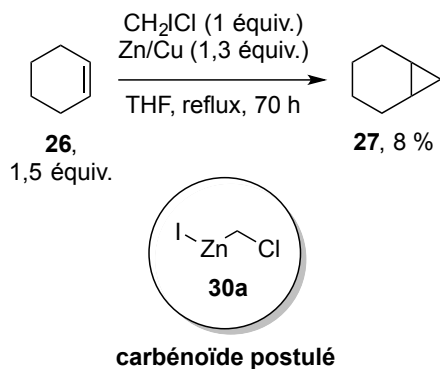
**Schéma 11.** Effet directeur d'une fonction alcool proximale lors d'une réaction de cyclopropanation.



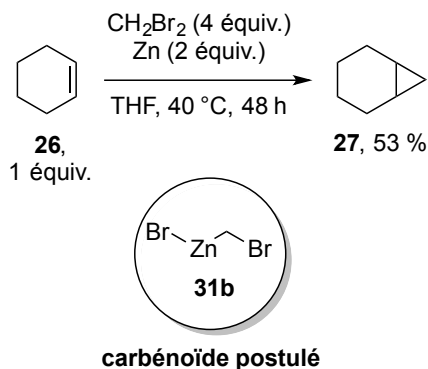
Peu après leur découverte initiale, Simmons et Smith ont essayé de remplacer le diiodométhane utilisé dans leur procédure par le chloriodométhane, menant hypothétiquement à l'iodure de (chlorométhyl)zinc **30a** dans un premier temps.<sup>44b</sup> Ce mode opératoire n'a cependant pas donné un bon résultat lors de l'essai de cyclopropanation du cyclohexène (Schéma 12). Fabish et Mitchell ont par la suite montré que le dibromométhane pouvait aussi être utilisé, menant dans

un premier temps au bromure de (bromométhyl)zinc **31b** et pouvant promouvoir la réaction de cyclopropanation du cyclohexène avec un rendement acceptable (Schéma 13).<sup>49</sup>

**Schéma 12.** Essai de cyclopropanation du cyclohexène de Simmons et Smith en utilisant le chloriodométhane.



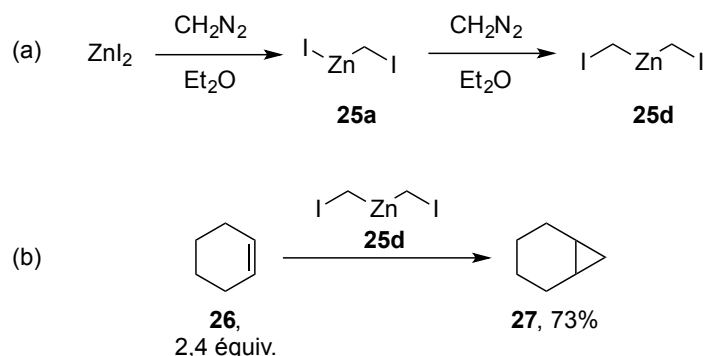
**Schéma 13.** Cyclopropanation utilisant le dibromométhane selon le protocole de Simmons et Smith.



Quelques années après les travaux initiaux de Simmons et Smith, Wittig démontra la dégradation d'un ou de deux équivalents de diazométhane par l'iodure de zinc pour la synthèse de l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** ou du bis(iodométhyl)zinc **25d**, respectivement (Schéma 14, équation a).<sup>50</sup> Ce dernier réactif étant lui aussi capable de promouvoir les réactions de cyclopropanation (Schéma 14, équation b), il sera par la suite appelé carbénoïde de Wittig.

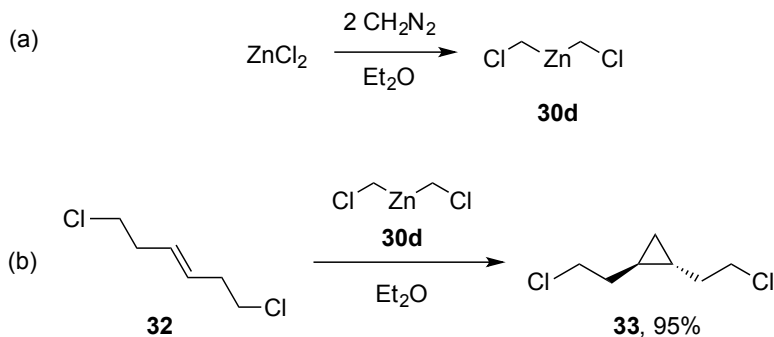


**Schéma 14.** Formation de l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** et du bis(iodométhyl)zinc **25d** en utilisant le diazométhane.



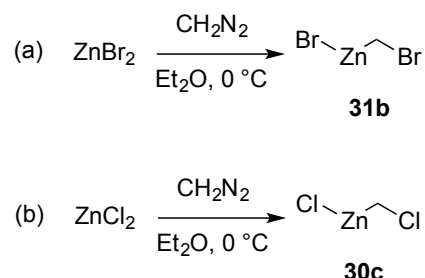
Le bis(chlorométhyl)zinc **30d**, obtenu par la réaction entre un équivalent de chlorure de zinc et de deux équivalents de diazométhane a lui aussi été rapporté (Schéma 15, équation a). La réaction de cyclopropanation du 2,6-dichlorohex-3-ène **32** avec ce réactif **30d** donne le cyclopropane **33** avec un rendement de 95% (Schéma 15, équation b).<sup>51</sup>

**Schéma 15.** Formation du bis(chlorométhyl)zinc **30d** par Wittig en utilisant du diazométhane et cyclopropanation.



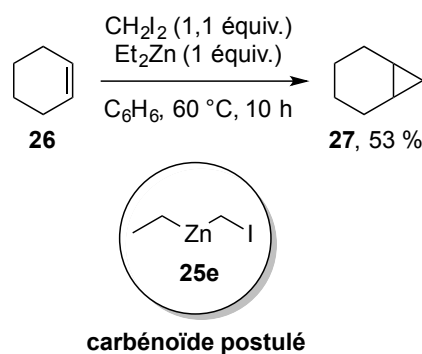
Cette stratégie de synthèse de carbénoïdes a alors été brièvement utilisée par Simmons et Blanchard, synthétisant le bromure de (bromométhyl)zinc **31b** et le chlorure de (chlorométhyl)zinc **30c**, en utilisant un seul équivalent de diazométhane associé au bromure ou au chlorure de zinc, respectivement (Schéma 16, équations a et b).<sup>44d</sup> Les auteurs ont alors rapporté des réactivités similaires à celle de l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** lors de la cyclopropanation du cyclohexène, et en ont déduit que la nature des halogènes sur le carbénoïde n'était pas importante. Cette affirmation sera réfutée par la suite.

**Schéma 16.** Formation des bromo- et chlorocarbénoïdes de type Simmons-Smith en utilisant le protocole de Wittig.



Une des plus grandes avancées dans le domaine de la synthèse de carbénoïdes de zinc revient cependant à Furukawa, qui a montré en 1966 que le couple zinc/cuivre pouvait être remplacé par le diéthylzinc (Schéma 17).<sup>52</sup> Ce composé réagit instantanément avec le diiodométhane pour former l'éthyl(iodométhyl)zinc **25e** (carbénoïde de Furukawa) ou le bis(iodométhyl)zinc **25d** selon les quantités utilisées. Bien qu'il soit très pyrophorique, un avantage du diéthylzinc est en effet de faciliter le contrôle de la stœchiométrie en raison de son état liquide. Qui plus est, l'utilisation de solvants coordinants comme l'éther ou le THF n'est plus un prérequis.<sup>53</sup>

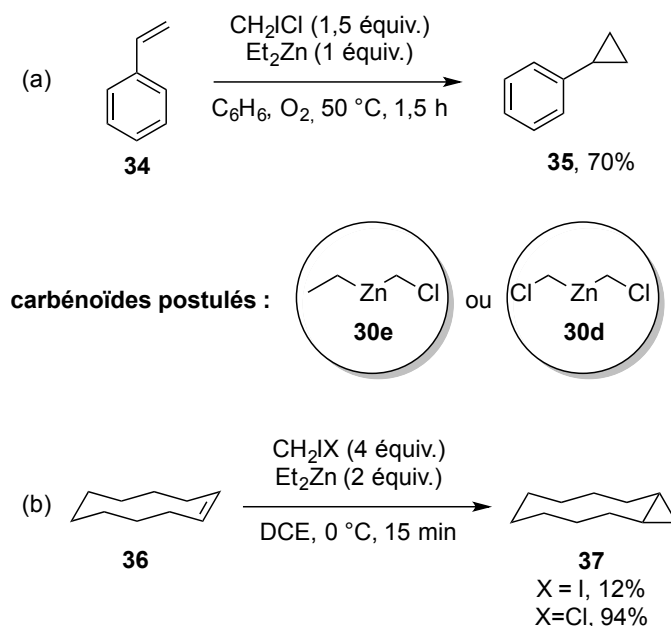
**Schéma 17.** Cyclopropanation du cyclohexène de Furukawa.



Le groupe de Hashimoto a été le premier à utiliser le chloriodométhane associé au diéthylzinc dans le but de former le (chlorométhyl)éthylzinc **30e** ainsi que le bis(chlorométhyl)zinc **30d** et de cyclopropaner du styrène (Schéma 18, équation a).<sup>54</sup> Ils ont cependant montré que la formation de ces carbénoïdes était difficile et nécessitait une activation lumineuse ou chimique afin d'initier cette réaction supposée radicalaire, activation qui a par la suite été le sujet d'études subséquentes avec différents dihalométhanés.<sup>55</sup> Des années plus tard, le groupe du professeur

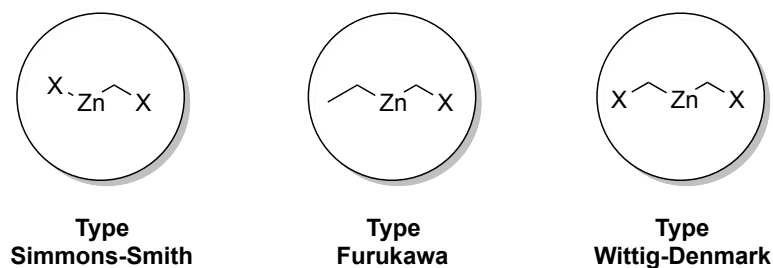
Denmark continua l'étude des bis(halométhyl)carbénoides chlorés obtenus à partir du diéthylzinc.<sup>56</sup> Il a notamment été montré que ces carbénoides étaient dans certains cas de meilleurs réactifs de cyclopropanation que leurs analogues iodés, et ce sans utiliser d'initiateurs (Schéma 18, équation b).

**Schéma 18.** Cyclopropanation utilisant le diéthylzinc et le chloriodométhane.



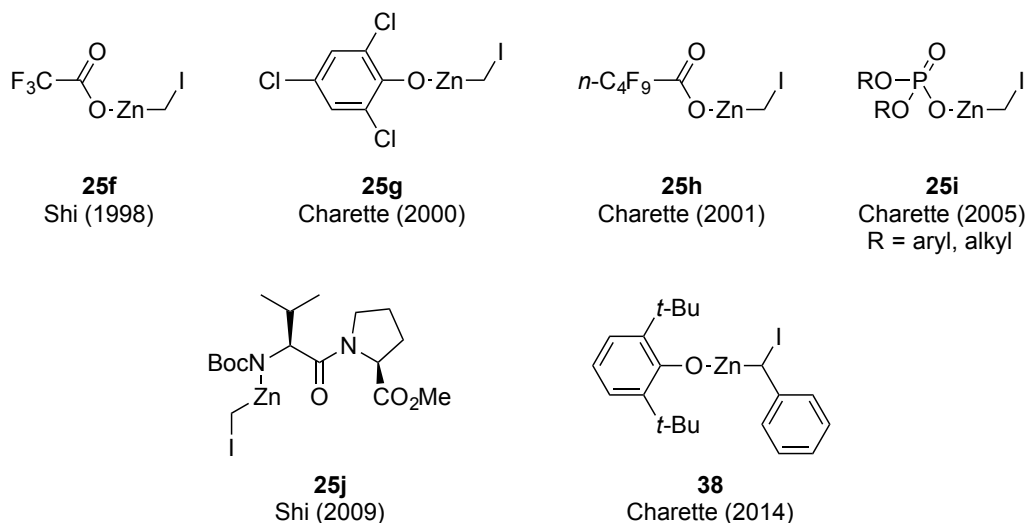
Trois types de carbénoides ont donc été décrits (Schéma 19) : les halogénures d'(halométhyl)zinc appelés carbénoides de type Simmons-Smith; les bis(halométhyl)zinc ou carbénoides de type Wittig-Denmark, réputés plus efficaces que les précédents dans le cadre de réactions stéréosélectives; et enfin les éthyl(halométhyl)zinc ou carbénoides de type Furukawa, plus réactifs mais aussi plus sujets à la dégradation.

**Schéma 19.** Les trois différents types de carbénoides de zinc.



Ayant observé des réactivités différentes en fonction des halogènes présents, plusieurs groupes de recherche ont par la suite apporté des modifications structurales à ces carbénoïdes afin d'élargir la fenêtre de réactivité et de stabilité, notamment en ce qui concerne le contre-ion (Schéma 20). Le groupe de Shi a ainsi décrit l'utilisation du trifluoroacétate d'(iodométhyl)zinc **25f**, plus électrophile qu'un carbénoïde classique et donc plus réactif.<sup>57</sup> Dans le même ordre d'idée, notre groupe a rapporté l'utilisation des anions 2,4,6-trichlorophénolate<sup>58</sup> et perfluoropentanoate (carbénoïdes **25g** et **25h**).<sup>59</sup> L'utilisation de phosphates a aussi été démontrée pour la synthèse de carbénoïdes réactifs mais pouvant cependant être isolés, et permettant éventuellement la synthèse de cyclopropanes énantioenrichis si un phosphate chiral est utilisé (carbénoïdes **25i**).<sup>60</sup> Un carbénoïde chiral **25j** comportant un dipeptide comme contre-ion a aussi été décrit par le groupe de Shi pour la synthèse de cyclopropanes énantioenrichis.<sup>61</sup> Enfin, l'ion 2,6-di-*t*-butylphénolate a été utilisé pour la cyclopropanation d'alcools allyliques par le carbénoïde de zinc **38** substitué par un groupement aromatique.<sup>62</sup>

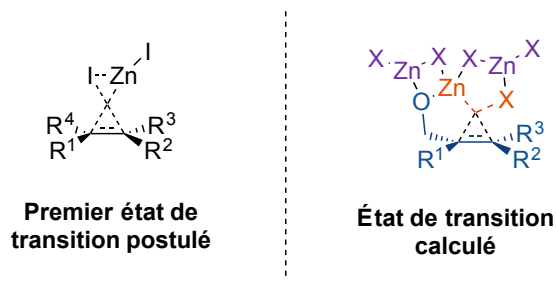
**Schéma 20.** Modifications du contre-ion d'un carbénoïde.



En termes de mécanisme, un état de transition de type papillon lors d'une cyclisation [2+1] concertée a pendant longtemps fait l'unanimité, expliquant la stéréospécificité de la réaction vis-à-vis de la géométrie de l'alcène de départ (Schéma 21, gauche).<sup>44b</sup> Il a cependant été montré plus récemment que la présence de sels de zinc, sous-produits de la réaction de cyclopropanation, permettait d'accélérer la vitesse de celle-ci. Un état de transition amélioré dans lequel cet additif acide de Lewis activerait le groupement partant lors de la

cyclopropanation d'un alcool allylique a alors été postulé et confirmé par calculs théoriques (Schéma 21, droite).<sup>63</sup>

**Schéma 21.** États de transitions décrits pour l'étape de cyclopropanation.



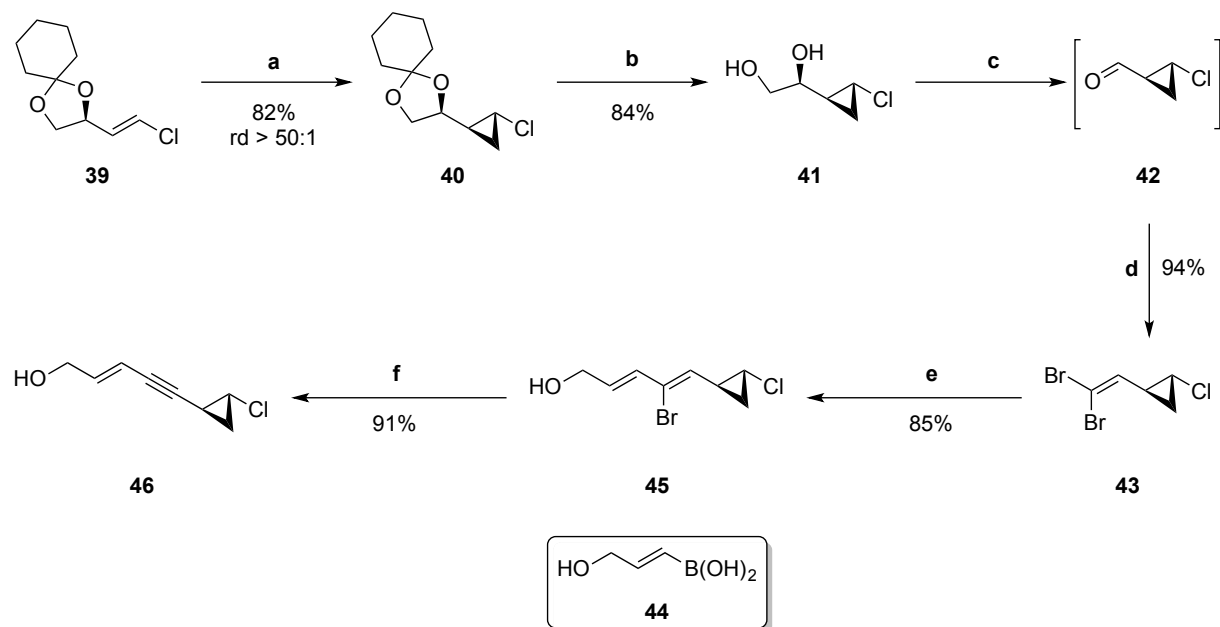
### 1.3 Synthèses d'halocyclopropanes *via* les carbénoïdes de zinc

Comme énoncé précédemment, les composés naturels comportant des chlorocyclopropanes ont longtemps été considérés comme des défis synthétiques. Deux voies principales de synthèse du motif chlorocyclopropane utilisant des carbénoïdes de zinc ont alors été étudiées et seront rapportées ici : les cyclopropanations d'haloalcènes et les halocyclopropanations, sujet de cette thèse. Quelques exemples concrets de synthèses totales utilisant la première stratégie seront donc présentés ici, alors que la seconde sera décrite plus en détails.

#### 1.3.1 Cyclopropanation d'haloalcènes

Afin de réaliser la synthèse totale de la callipeltoside A (Schémas 2 et 3), le groupe d'Evans a utilisé le carbénoïde de Shi **25f** pour cyclopropaner le chloroalcène chiral **39** avec un bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 22).<sup>15</sup> La déprotection de l'acétal sur le produit **40**, suivi par un clivage oxydatif, une oléfination de Corey-Fuchs, un couplage de Suzuki-Miyaura et enfin une élimination de l'atome de brome restant permet de générer le fragment C15-C22 du produit désiré.

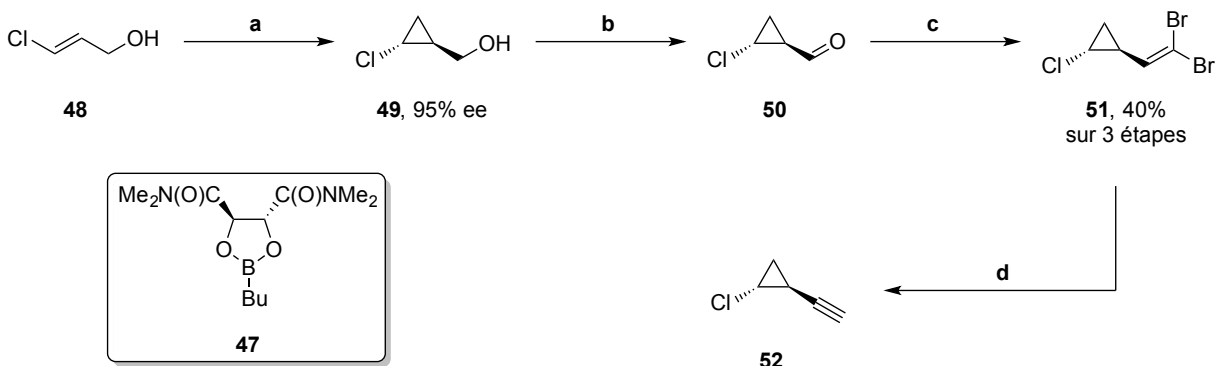
**Schéma 22.** Synthèse du motif chlorocyclopropane de la chaîne latérale de la callipeltoside A du groupe Evans.



(a)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (b) résine Dowex, MeOH, tp (c)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp (d)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tp (e) **44**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{TIOEt}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , tp (f) DBU, MePh, 110 °C.

Le groupe de Paterson a quant à lui utilisé la méthodologie de cyclopropanation énantiosélective décrite par notre groupe avec l'auxiliaire dioxaborolane chiral **47**<sup>64</sup> sur le substrat achiral **48** (Schéma 23).<sup>16</sup> Après une oxydation de Swern et une réaction de Corey-Fuchs, le produit **52** a été obtenu et a par la suite été couplé avec le motif macrocyclique par une réaction de Sonogashira.

**Schéma 23.** Synthèse du motif cyclopropane de la chaîne latérale de la callipeltoside A du groupe Paterson.

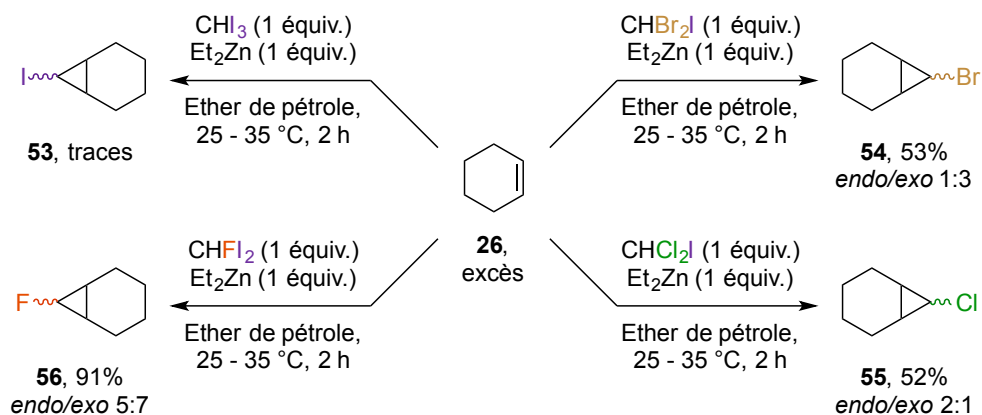


(a)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ , **47**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  à tp (b)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 20 min. (c) Zn, pyr.,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 16 h (d)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min.

### 1.3.2 Halocyclopropanations

La seconde voie de synthèse d'halocyclopropanes utilise des carbénoïdes substitués par un second atome d'halogène, retrouvé sur le cyclopropane final. Cette approche a été étudiée dès 1971 par Furukawa, qui a démontré l'utilisation d'haloformes variés pour différentes halocyclopropanations du cyclohexène (Schéma 24).<sup>65</sup>

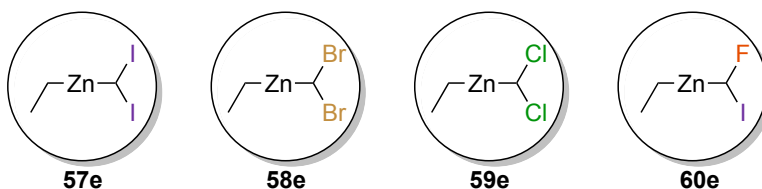
**Schéma 24.** Premières halocyclopropanations du cyclohexène.



Dans chaque cas, on peut voir que le diéthylzinc et l'haloforme utilisé sont introduits dans des quantités égales, signifiant que des carbénoïdes de type Furukawa sont théoriquement formés : le (diiodométhyl)éthylzinc **57e** pour la réaction d'iodocyclopropanation, le

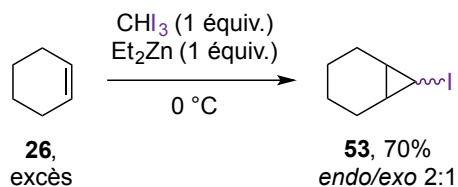
(dibromométhyl)éthylzinc **58e** pour la réaction de bromocyclopropanation, le (dichlorométhyl)éthylzinc **59e** pour la réaction de chlorocyclopropanation et finalement le (fluoroiodométhyl)éthylzinc **60e** pour la réaction de fluorocyclopropanation (Schéma 25).

**Schéma 25.** Carbénoïdes des halocyclopropanations décrites par Furukawa.



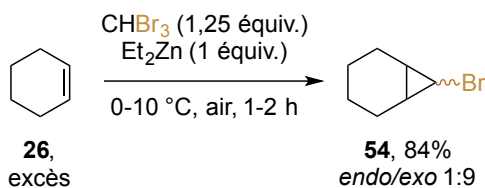
La réaction d'iodocyclopropanation utilisant le (diiodométhyl)éthylzinc **57e** et jusqu'ici inefficace a par la suite été étudiée plus en détail par Hashimoto, qui a montré que la présence d'éther de pétrole précédemment utilisé comme solvant était néfaste à la réaction.<sup>66</sup> En utilisant le substrat comme solvant, un rendement de 70% d'iodocyclopropanation du cyclohexène a pu être détecté en utilisant un ratio 1:1 d'iodoforme et de diéthylzinc à 0 °C (Schéma 26).

**Schéma 26.** Iodocyclopropanation de Hashimoto utilisant le substrat comme solvant.



Miyano a par la suite redéveloppé la réaction de bromocyclopropanation, mais en utilisant cette fois le bromoforme comme haloforme de départ et en appliquant des conditions proches de celles de Hashimoto (Schéma 27).<sup>67</sup> L'étude menée par la suite a démontré que cette réaction pouvait être accélérée par la présence d'un courant d'air sec.<sup>68</sup>

**Schéma 27.** Bromocyclopropanation de Miyano.

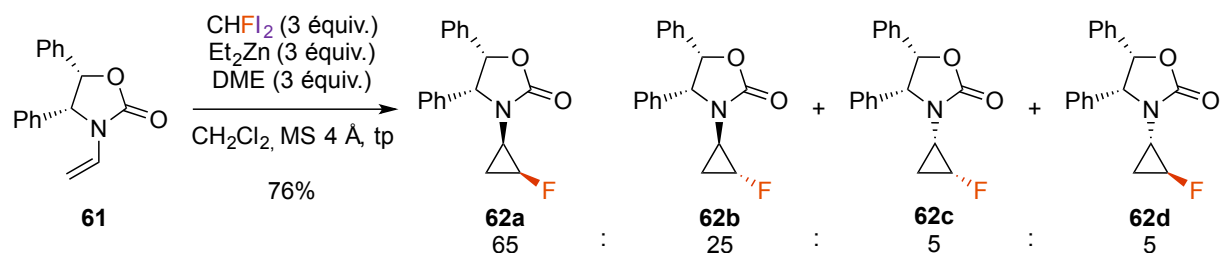


Bien plus tard, le groupe de Terashima s'est inspiré des travaux séminaux de Furukawa pour développer une réaction de fluorocyclopropanation de *N*-allylamides, afin de synthétiser



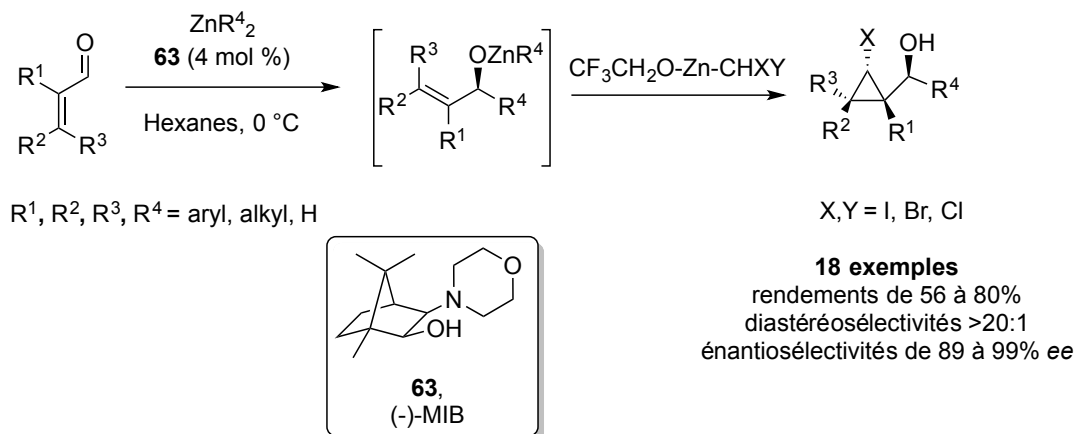
la sitafloxacin **1** sous forme racémique (Schéma 1).<sup>69</sup> Cette réaction de fluorocyclopropanation a par la suite été développée de manière diastéréosélective en utilisant un substrat portant une oxazolidinone chirale (Schéma 28).<sup>70</sup> Bien que la stéréosélectivité faciale était satisfaisante, les ratios *cis:trans* étaient cependant faibles.

**Schéma 28.** Fluorocyclopropanation diastéréosélective de Terashima.



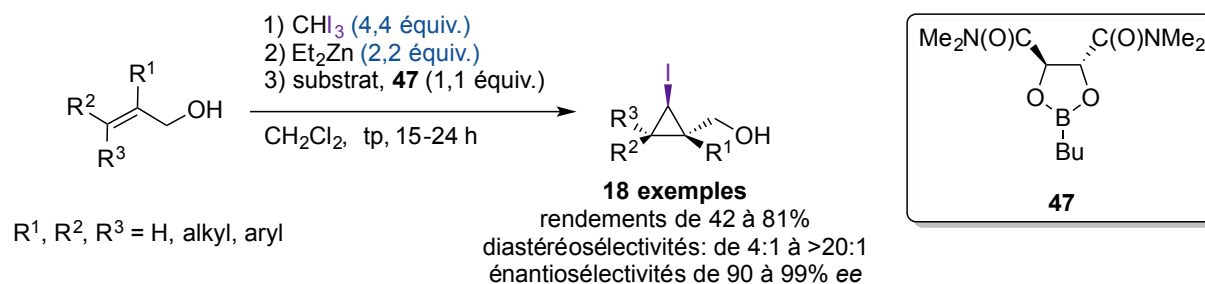
La première synthèse d'halocyclopropanes hautement stéréoenrichis a été développée par le groupe de Walsh, selon une approche en deux étapes.<sup>71</sup> Dans un premier temps, un alkylzincique est additionné sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé de manière énantiosélective grâce à l'utilisation de l'auxiliaire chiral (-)-MIB **63**,<sup>72</sup> formant un alcoolate allylique de zinc secondaire énantioenrichi. Ensuite, une solution d'un  $\alpha$ -halocarbénoïde de zinc est additionnée, permettant l'halocyclopropanation diastéréosélective du substrat. Grâce à cette méthodologie, différents iodo-, bromo et chlorocyclopropanes ont pu être synthétisés (Schéma 29). On peut remarquer que la structure des carbénoïdes est un peu différente de celles décrites précédemment : le contre-ion a ici été remplacé par le 2,2,2-trifluoroéthanolate, permettant une plus grande électrophilie du réactif. Il est aussi intéressant de noter que la diastéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation est inversée selon si le groupement  $\text{R}^2$  est un cycle aromatique ou une chaîne alkyle.

**Schéma 29.** Halocyclopropanations diastéréosélectives de Walsh.



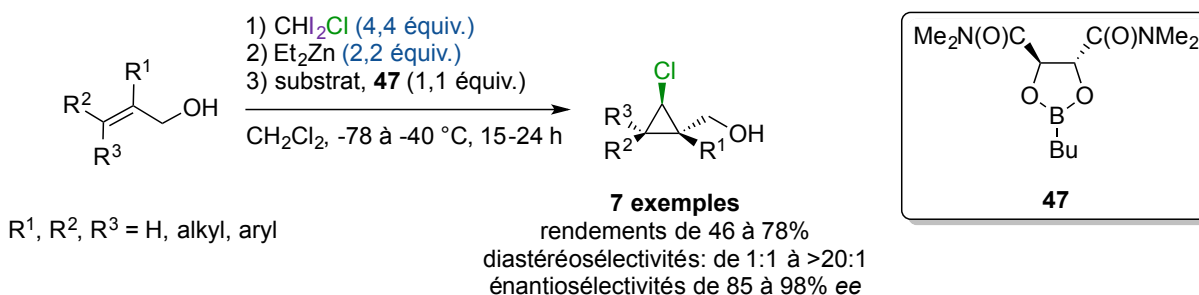
Notre groupe a lui aussi participé au développement de méthodes d'halocyclopropanations, en rapportant dans un premier temps l'iodocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.<sup>73</sup> Dans ces travaux, l'auxiliaire chiral dioxaborolane **47** développé initialement pour la synthèse de dihydrocyclopropanes chiraux a été utilisé.<sup>64</sup> Utilisant un ratio 2:1 iodoforme/diéthylzinc, les produits ont été obtenus avec des rendements modérés à bon, et présentant des diastéréosélectivités allant de médiocres à bonnes et des énantiosélectivités supérieures à 90% *ee* dans tous les exemples décrits (Schéma 30).

**Schéma 30.** Réaction d'iodocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.



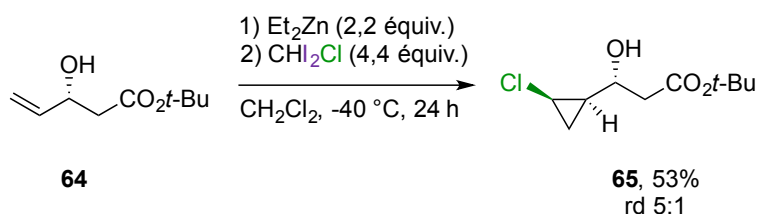
Suite à cela, le diiodochlorométhane a été utilisé dans des conditions similaires à la place de l'iodoforme afin de synthétiser différents chlorocyclopropanes de manière énantiosélective.<sup>74</sup> Dans ce cas-ci, il a été remarqué qu'une quantité non négligeable d'iodocyclopropane pouvait être obtenue si la réaction était réalisée à une température plus élevée (Schéma 31).

**Schéma 31.** Réaction de chlorocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.



Cette méthodologie de synthèse du chlorocarbénoïde a par la suite été utilisée de manière diastéréosélective sans l'auxiliaire chiral dioxaborolane sur l'alcool énatioenrichi **64** par le groupe Zakarian pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la Muironolide A (Schéma 32).<sup>22</sup>

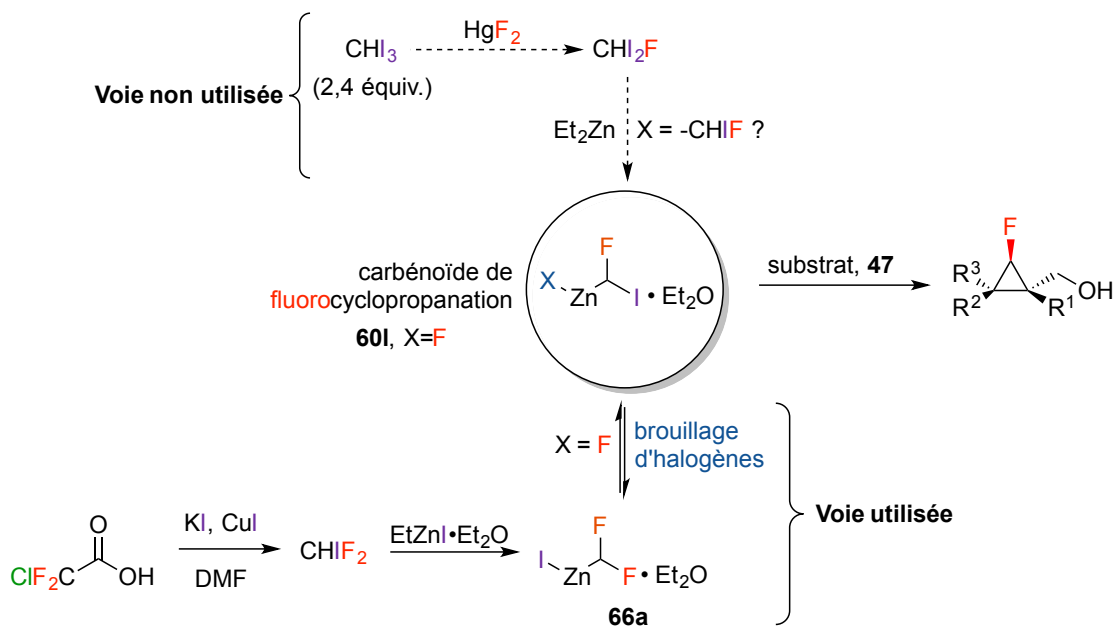
**Schéma 32.** Synthèse du motif chlorocyclopropane lors de la synthèse totale de la Muironolide A par le groupe Zakarian.



Finalement, la réaction de fluorocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques a elle aussi été décrite par notre groupe, mais suivant cependant une voie synthétique un peu plus complexe.<sup>75</sup> En effet, la transposition des méthodologies décrite ci-dessus à la réaction de fluorocyclopropanation aurait nécessité l'utilisation de 4,4 équivalents de diiodofluorométhane dans le but de former le carbénoïde actif (Schéma 33). La synthèse de ce composé est cependant dangereuse à cause de l'utilisation de sels de mercure,<sup>76</sup> et les auteurs ont donc pensé à utiliser l'iododifluorométhane à la place.<sup>77</sup> La cyclopropanation n'ayant cependant pas lieu quand ce réactif était mis en réaction avec du diéthylzinc, l'iodure d'éthylzinc étherate a été utilisé, permettant de former dans un premier temps l'iodure de (difluorométhyl)zinc **66a**. Grâce à un mécanisme de brouillage d'halogènes, le carbénoïde de type Simmons-Smith fluorure d'(iodofluorométhyl)zinc **60l** a pu être obtenu et est actif dans la réaction de fluorocyclopropanation (Schéma 33). Ce type de migration d'halogènes a déjà été observé lors

d'études antérieures<sup>44c</sup> et sera expliqué plus en détail dans cette thèse. Enfin, cette réaction de fluorocyclopropanation a été appliquée sur des alcools allyliques secondaires chiraux, permettant de ne pas utiliser l'auxiliaire chiral dioxaborolane **47**.<sup>78</sup>

**Schéma 33.** Fluorocyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques.



## 1.4 Objectifs initiaux de recherche

Lors de mon implication dans la synthèse d'halocyclopropanes, mon premier objectif a été de développer une réaction de bromocyclopropanation énantiosélective en m'inspirant des méthodologies d'halocyclopropanations décrites par notre groupe ainsi que des travaux initiaux de Furukawa et de Miyano. Nous verrons que ce projet s'est révélé être plus riche qu'il n'y paraît, les autres travaux réalisés pendant mon doctorat en découlant directement.

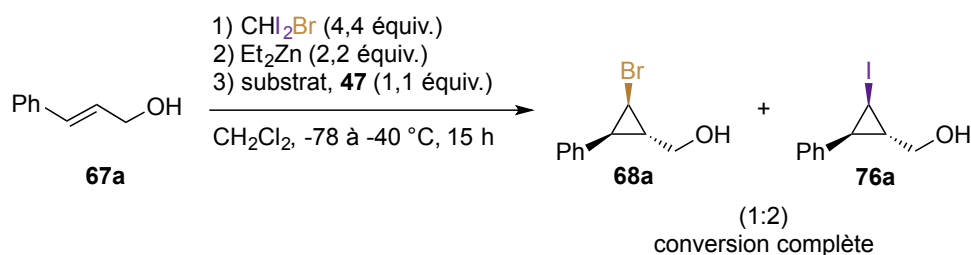
## Chapitre 2. Développement d'une réaction de bromocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

Référence : Taillemaud, S.; Diercxsens, N.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14108.

### 2.1 Précédents dans le groupe Charette

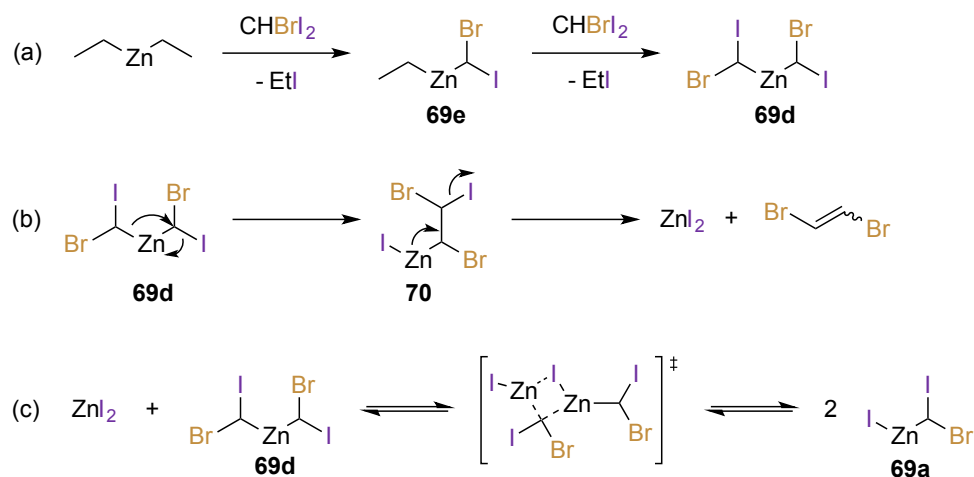
Durant ses études sur la synthèse des chloro- et iodocyclopropanes,<sup>74</sup> Louis-Philippe Beaulieu a réalisé des essais de bromocyclopropanation en adaptant la méthodologie développée jusqu'à présent mais en employant du bromodiiodométhane à la place de l'iodoforme (utilisé pour l'iodocyclopropanation) ou du chlorodiiodométhane (utilisé pour la chlorocyclopropanation). Le carbénoïde ainsi obtenu aurait dû permettre une réaction sélective de bromocyclopropanation. À sa surprise, un mélange composé majoritairement de l'iodocyclopropane **76a** a été obtenu à partir de l'alcool cinnamique, même en ayant effectué la réaction à basse température (Schéma 34).

**Schéma 34.** Tentative de bromocyclopropanation de l'alcool cinnamique utilisant du bromodiiodométhane.



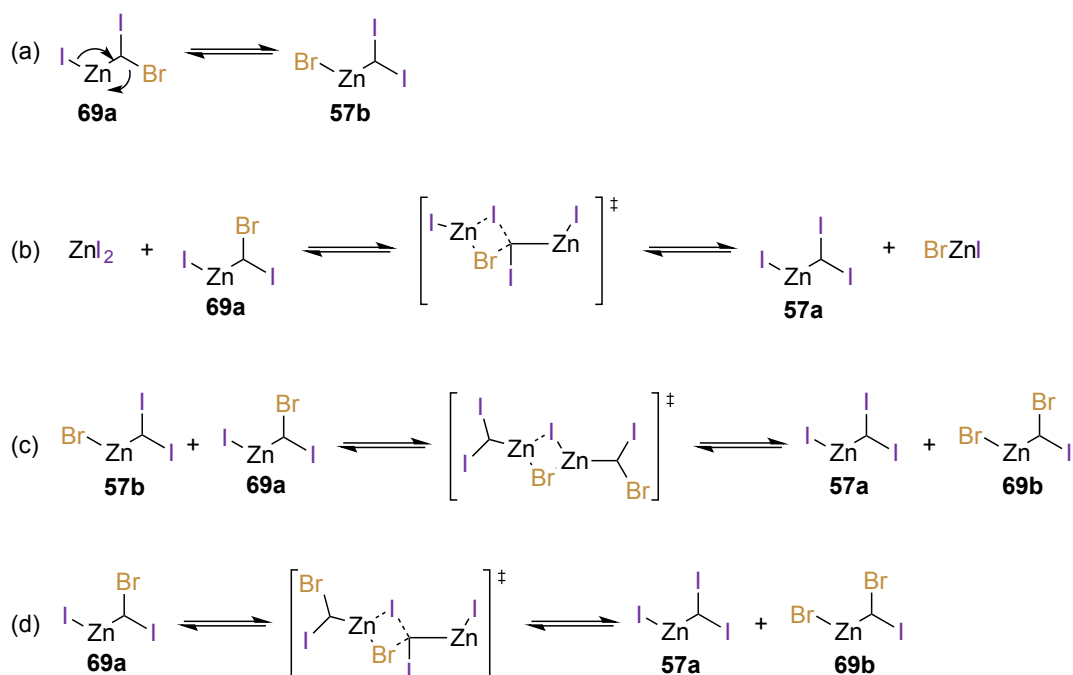
Lors de cette réaction, le carbénoïde **69d** de type Wittig-Denmark aurait été formé par réaction d'un équivalent de diéthylzinc avec deux équivalents de bromodiiodométhane (Schéma 35, équation a). Afin d'expliquer le résultat obtenu lors de la réaction de cyclopropanation, il a été postulé qu'une certaine quantité de ce carbénoïde se dégraderait en halogénures de zinc(II), libérant du 1,2-dibromoéthylène (Schéma 35, équation b). Ces sels seraient par la suite impliqués dans un équilibre de Schlenk avec le reste du carbénoïde **69d**, formant deux équivalents du carbénoïde **69a** de type Simmons-Smith (Schéma 35, équation c).

**Schéma 35.** Mécanisme proposé pour la formation d'un halogénoiodocarbénoïde de type Simmons-Smith à partir du bromodiiodométhane.



Basé sur les travaux de Simmons et Blanchard<sup>44c,44d</sup> ainsi que ceux de Jean-François Marcoux,<sup>79</sup> et constatant la présence de diiodométhane lorsque le carbénoïde était parachevé avec une solution aqueuse acide, un brouillage d'halogènes a été proposé. Ce brouillage pourrait prendre place sur le carbénoïde **69a** selon quatre mécanismes inter- et intramoléculaires possibles pour aboutir à la formation de diiodocarbénoïdes **57a** et **57b** (Schéma 36). Ces derniers seraient alors responsables de l'apparition majoritaire de l'iodocyclopropane **76a** lors de la réaction d'halocyclopropanation (Schéma 34).

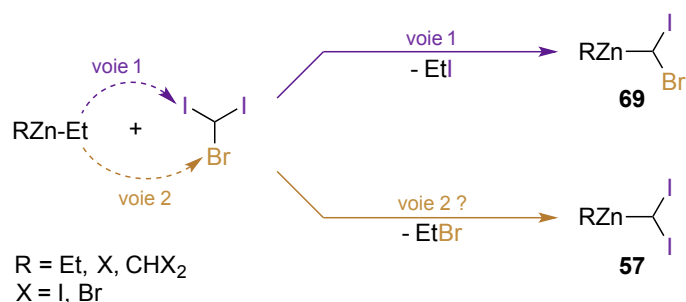
**Schéma 36.** Brouillages d'halogènes possibles pouvant expliquer l'apparition de diiodocarbénoïdes.



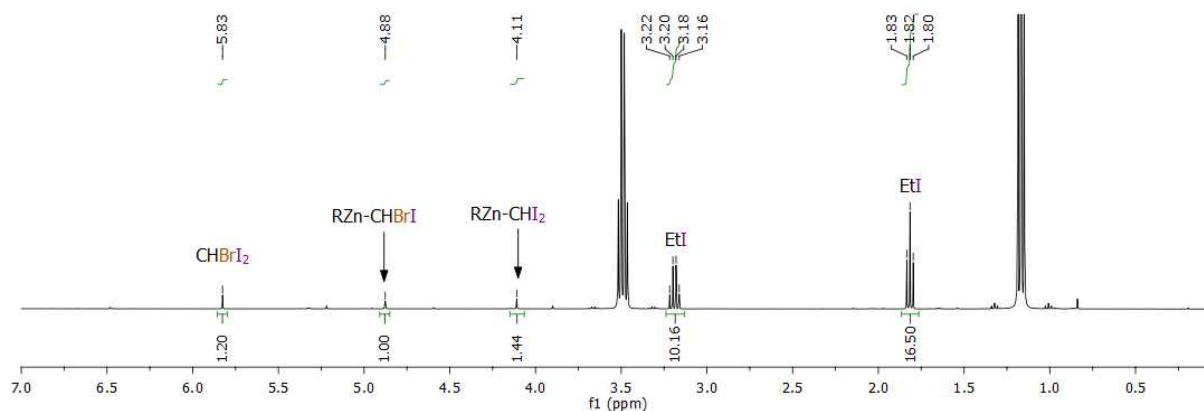
## 2.2 Études complémentaires du système $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrI}_2$

À partir des résultats obtenus par Louis-Philippe, l'utilisation de bromodiiodométhane pour la synthèse de bromocyclopropanes semblait donc vouée à l'échec. Avant de changer de stratégie cependant, nous avons voulu faire quelques études supplémentaires, ayant pensé à d'autres hypothèses pouvant expliquer l'apparition de diiodocarbénoïdes et d'iodocyclopropanes. Il serait en effet possible que lors de l'étape de formation du carbénoïde, le diéthylzinc réagisse de façon non sélective avec le bromodiiodométhane. La réaction du groupement éthyle du diéthylzinc avec l'atome de brome de l'haloforme de départ aboutirait alors à la formation directe de diiodocarbénoïdes **57** sans nécessiter l'implication de brouillage d'halogènes (Schéma 37, voie 2).

**Schéma 37.** Réactions envisageables entre le diéthylzinc et le bromodiiodométhane.

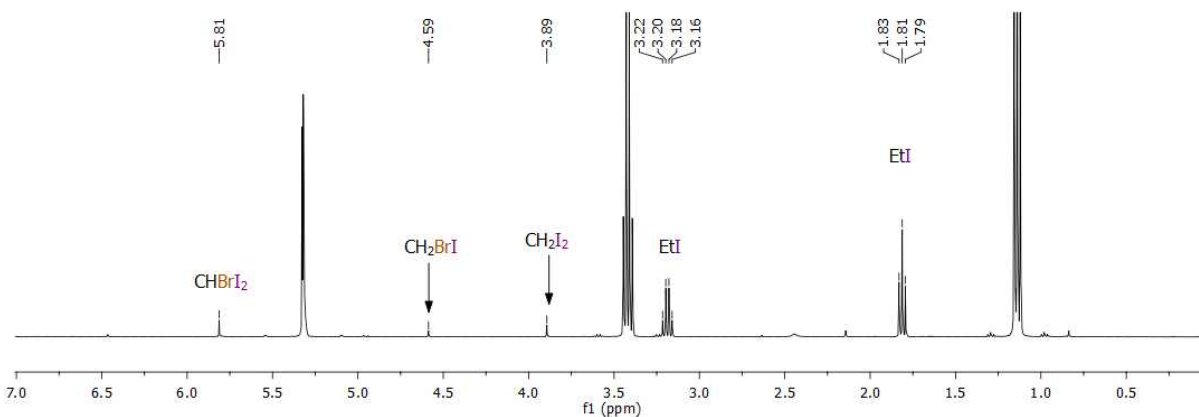


Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons mené de expériences RMN afin d'observer l'apparition des carbénoïdes : 20 minutes après avoir ajouté 1,0 équivalent de diéthylzinc à 2,0 équivalents de bromodiiodométhane et 4,5 équivalents d'éther diéthylique (aidant à l'homogénéité du milieu réactionnel) dans le dichlorométhane deutéré à 0 °C, un aliquot sous atmosphère inerte a été prélevé et le spectre RMN  $^1\text{H}$  a été enregistré (Figure 1). On peut tout d'abord constater que l'iodoéthane est le seul sous-produit généré et qu'aucune trace de bromoéthane n'est décelée. Cela confirme la sélectivité du diéthylzinc vis-à-vis des liens carbone-iode du bromodiiodométhane (Schéma 37, voie 1), réfutant l'hypothèse formulée. Deux signaux sont apparus à 4,88 et 4,11 ppm et ont été attribués aux bromiodocarbénoïdes **69** et diiodocarbénoïdes **57**, respectivement. Ceci a été confirmé par le parachèvement de la réaction causant la disparition de ces signaux et l'apparition de deux nouveaux à 4,59 et 3,89 ppm, appartenant respectivement au bromiodométhane et au diiodométhane (Figure 2), confirmant qu'un brouillage d'halogènes a bien lieu.



**Figure 1.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrI}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (1:2:4,5) dans le dichlorométhane deutéré.

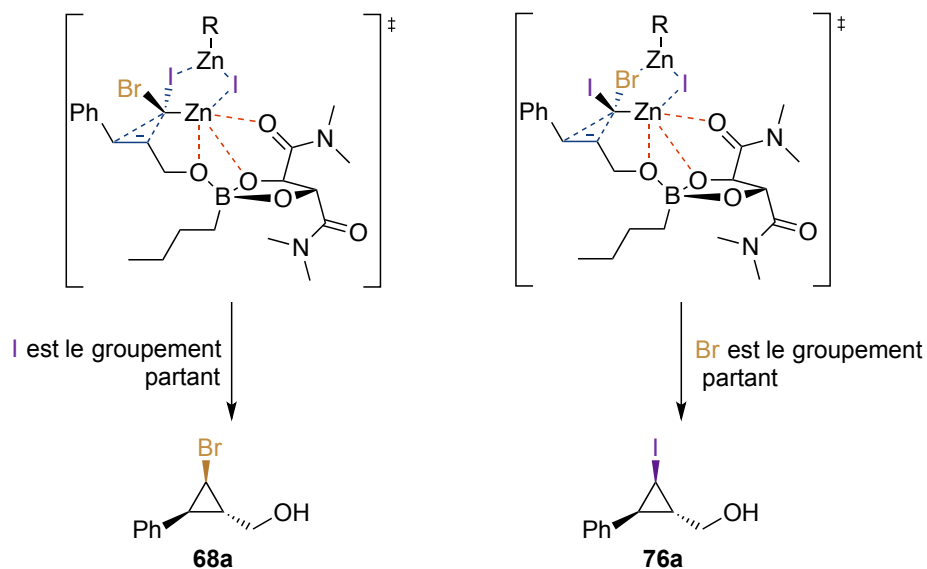




**Figure 2.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

Concernant l'apparition majoritaire de l'iodocyclopropane maintenant, nous avons pensé que le carbénoïde **69** pouvait potentiellement être non sélectif et pourrait de lui-même promouvoir une réaction d'iodocyclopropanation si le brome sur le carbénoïde servait de groupement partant à la place de l'iode (Schéma 38).

**Schéma 38.** États de transitions possibles où un atome d'iode (à gauche) ou de brome (à droite) est le groupement partant.



R = I, Br, Et,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CHIBr}$

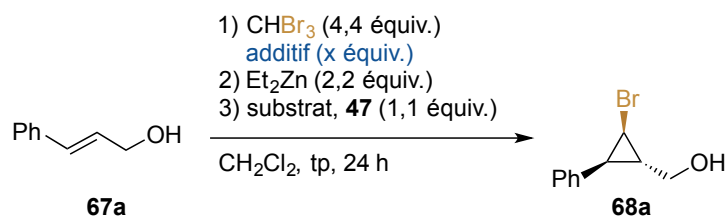
Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons comparé le ratio diiodocarbénoïde **57**/bromiodocarbénoïde **69** observé avec le ratio iodocyclopropane **76a**/bromocyclopropane **68a** obtenu en fin de réaction. Le ratio des carbénoïdes étant de 1.4:1, il est inférieur à celui des halocyclopropanes obtenu par Louis-Philippe (Schéma 34), indiquant que le bromiodocarbénoïde serait effectivement capable de promouvoir une réaction d'iodocyclopropanation. Ce dernier résultat est cependant à interpréter avec précaution : s'agissant d'un système dynamique, on peut penser que le ratio des carbénoïdes présents en solution varie en fonction de l'avancement de la réaction selon le principe de Curtin-Hammett. Il est aussi important de noter que le système étudié est légèrement différent de celui de Louis-Philippe Beaulieu : la présence d'éther n'est pas anodine, étant une base de Lewis pouvant coordonner les espèces métalliques et potentiellement altérer leurs comportements.

## 2.3 Utilisation du bromoforme

Comme mentionné précédemment et démontré par Miyano<sup>67</sup> et Walsh,<sup>71b</sup> le bromoforme peut être utilisé comme haloforme de départ pour la synthèse de bromocyclopropanes. L'utiliser dans notre méthodologie à la place du bromodiiodométhane nous permettrait de nous affranchir de la formation d'iodocyclopropanes, aucun atome d'iode n'étant présent dans le système.<sup>80</sup> Nous avons donc répété les conditions précédentes en utilisant cet haloforme (Tableau 1, Entrée 1). Après 24 heures de réaction cependant, seul le produit de départ a été retrouvé et aucune trace de bromocyclopropane **68a** n'a été détectée. Nous avons cependant remarqué que l'ajout du diethylzinc sur la solution de bromoforme dans le dichlorométhane lors de l'étape de formation du carbénoïde entraîne l'apparition d'un épais précipité blanc après seulement quelques minutes, pouvant potentiellement signaler que le carbénoïde en question ne soit pas soluble ou stable dans ces conditions. Nous avons pensé à ajouter au milieu réactionnel deux équivalents d'un additif de type base de Lewis afin de coordonner l'espèce zincique et ainsi tenter de la rendre plus stable. Après un criblage rapide de quelques éthers communs (Tableau 1), nous avons pu constater que l'éther diéthylique est le meilleur additif, le produit désiré ayant été isolé avec un rendement correct de 71% et des stéréosélectivités excellentes après 24 heures (Tableau 1, Entrée 2). L'utilisation de THF a cependant montré des rendements et sélectivités plus faibles

(Tableau 1, Entrée 3). Nous pensons que son caractère basique plus important que celui de l'éther diéthylique soit à l'origine de ces érosions. Dans le cas des bases de Lewis bidentates, cette tendance est exacerbée, avec une réactivité et des sélectivités moyennes pour le DME (Tableau 1, Entrée 4) et une absence complète de réactivité avec le 1,4-dioxane (Tableau 1, Entrée 5).

**Tableau 1.** Criblage d'additifs de type bases de Lewis pour la réaction de bromocyclopropanation.



Entrée	Additif	X (équiv.)	Rdt 68a (%) <sup>a</sup>	rd <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	-	-	0	n.d.	n.d.
2	Et <sub>2</sub> O	4,4	71	> 20 :1	98
3	THF	4,4	53	10 :1	85
4	DME	2,2	66	15:1	67
5	1,4-dioxane	2,2	0	n.d.	n.d.

<sup>a</sup>Rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire pur. <sup>b</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel. <sup>c</sup>Déterminé par SFC sur colonne chirale.

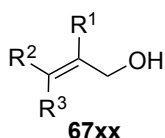
Cette réaction a par la suite été répétée avec trois autres substrats afin de vérifier la compatibilité de ces conditions avec différents environnements stériques et électroniques (Tableau 2). L'encombrement stérique apporté par le remplacement du phényle par un groupement *o*-tolyle (Tableau 2, Entrée 2) ou mésityl (Tableau 2, Entrée 3) se traduit par des pertes moyennes de rendement. L'appauvrissement électronique du cycle aromatique par l'ajout

d'un substituant chloro- en position *para* a par contre permis une légère augmentation du rendement isolé, accompagné d'une légère diminution de l'énantiosélectivité (Tableau 2, Entrée 4).

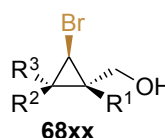
**Tableau 2.** Essai des conditions réactionnelles précédentes sur différents substrats.

1)  $\text{CHBr}_3$  (4,4 équiv.)  
 $\text{Et}_2\text{O}$  (4,4 équiv.)  
 2)  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2,2 équiv.)  
 3) substrat, **47** (1,1 équiv.)

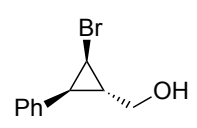
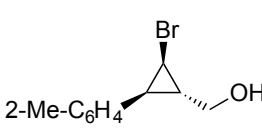
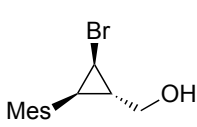
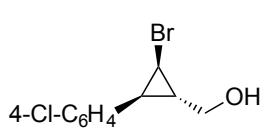
$\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{tp}, 24 \text{ h}}$



**67xx**



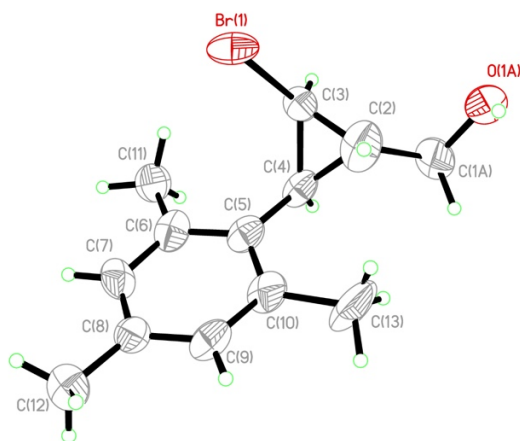
**68xx**

Entrée	Produit	rdt (%) <sup>a</sup>	rd <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	 <b>68a</b>	71	> 20 : 1	98
2	 <b>68c</b>	61	> 20 : 1	96
3	 <b>68d</b>	67	> 20 : 1	98
4	 <b>68h</b>	75	> 20 : 1	94

<sup>a</sup>Rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire pur.

<sup>b</sup>Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  sur le brut réactionnel. <sup>c</sup>Déterminé par SFC sur colonne chirale.

La stéréochimie relative des produits synthétisés a aussi pu être confirmée par diffraction des rayons X grâce à l'obtention de cristaux lors de l'isolation du composé **68d**. Comme pour les méthodologies précédentes,<sup>73,74,75</sup> le substituant halogène se place en *trans* de la fonction alcool, groupement directeur de la cyclopropanation (Figure 3).

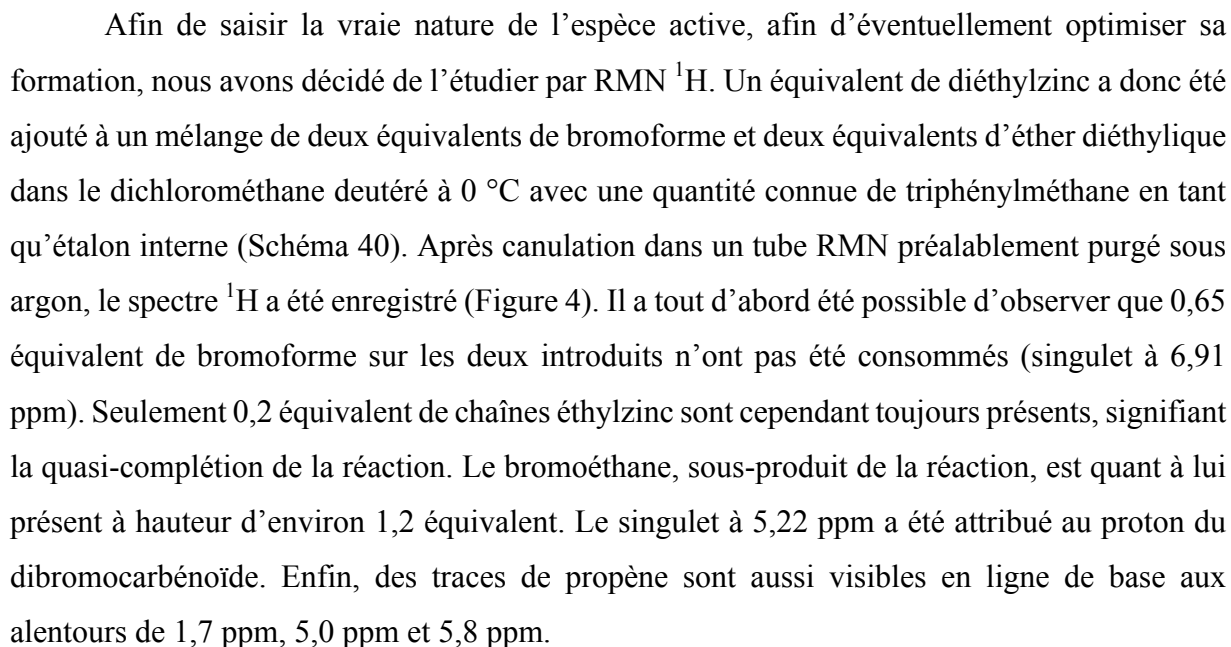


**Figure 3.** Représentation ORTEP du composé **68d**. Élipsoïdes représentées à 50% de probabilité.

## 2.4 Études mécanistiques

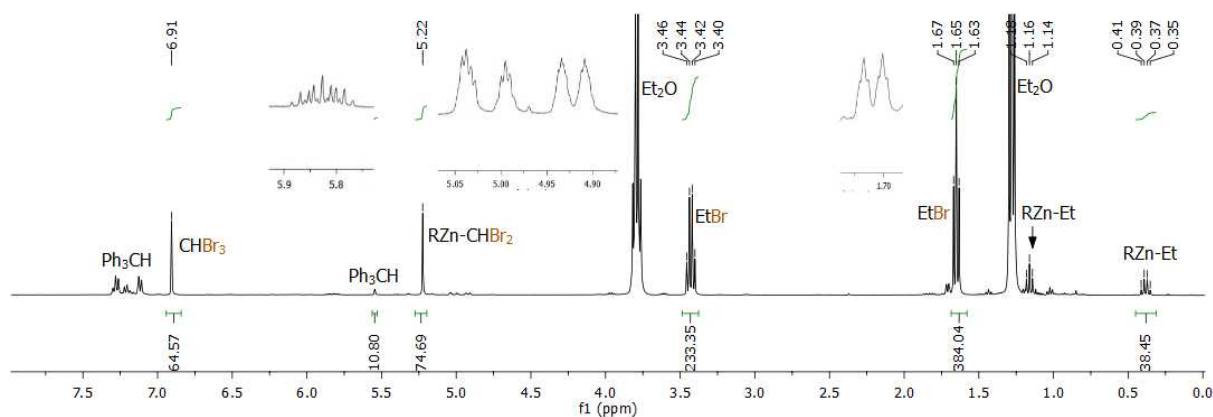
Bien que les conditions développées donnent les composés désirés avec des rendements et stéréosélectivités semblables à ceux des autres halocyclopropanations décrites par notre groupe, nous avons voulu vérifier que ces conditions étaient optimales. Il a notamment été remarqué qu'une large quantité de bromoforme peut être récupérée à la fin de la réaction, signalant une formation incomplète du carbénoïde **58d** (Schéma 39). En effet, dans le cas de ce carbénoïde de type Wittig-Denmark, la consommation des chaînes éthylzinc et du bromoforme devraient être complète et les quantités de bromoéthane et de carbénoïde devraient être égales (Schéma 39, équation a). Si l'espèce active était un carbénoïde de type Furukawa **58e**, nous devrions observer une conversion d'environ 50% du bromoforme et des chaînes éthylzinc (Schéma 39, équation b). Enfin, le carbénoïde **58b** de type Simmons-Smith formé par un mécanisme analogue à celui proposé par Louis-Philippe Beaulieu dans le cas du bromodiodométhane (Schéma 39, équation c) devrait lui aussi montrer une conversion

**Schéma 39.** Différents carbénoïdes possibles et chemins synthétiques.



**Schéma 40.** Protocole de l'étude RMN  $^1\text{H}$  pour la formation de dibromocarbénoïdes **58**.



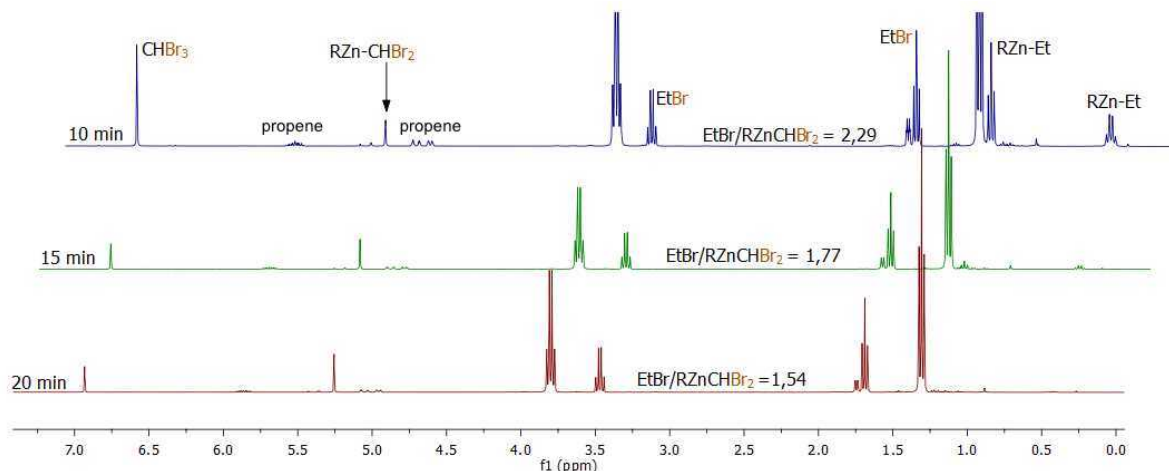


**Figure 4.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  utilisé comme étalon interne (0,11 équiv.). Les agrandissements représentent les signaux correspondant au propène.

Ces données peuvent nous servir à analyser le mécanisme de formation du carbénoïde en s'attardant sur les quantités de chaque espèce ainsi que leur provenance. Concernant les chaînes éthyles du diéthylzinc introduit initialement, 2,0 équivalents étaient présents au départ, et 1,2 équivalent ont servi à la formation du carbénoïde comme attesté par la présence d'autant de bromoéthane. Enfin, 0,2 équivalent sont encore sous forme d'éthylzinc non réagi : au total, 0,6 équivalent ne sont donc pas retrouvés. Une perte de matière similaire peut aussi être remarquée au niveau du bromoforme : 2,0 équivalents ont été introduits au début de la réaction; 0,65 sont toujours présents, et 0,75 ont été convertis avec succès en carbénoïde. Au total, c'est ici aussi environ 0,6 équivalent qui sont manquants.

Lors d'une autre expérience RMN  $^1\text{H}$  du même système, il nous a été possible d'observer la consommation des produits de départ et l'apparition des produits finaux au cours du temps (Figure 5). L'aspect clé de cette expérience repose sur le ratio entre les quantités de bromoéthane, sous-produit de la réaction, et de carbénoïde : ce ratio diminue au cours du temps. Dans le cas où le carbénoïde serait formé directement, ce ratio devrait rester égal à 1 tout au long de la réaction, le bromoéthane étant formé en même temps que le carbénoïde. Si le carbénoïde subissait une dégradation au cours du temps, ce ratio devrait au contraire augmenter. Cette diminution nous indique alors que le bromoéthane est formé avant le carbénoïde. Bien que compatible avec l'hypothèse mécanistique de Louis-Philippe Beaulieu, celle-ci ne permet

cependant pas d'expliquer la formation de propène, clairement visible sur le spectre initial (Figure 4) ainsi que sur le spectre à 10 minutes (Figure 5, haut). Au cours du temps, ce propène disparaît petit à petit des spectres RMN, passant certainement en phase gazeuse.



**Figure 5.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré au cours du temps.

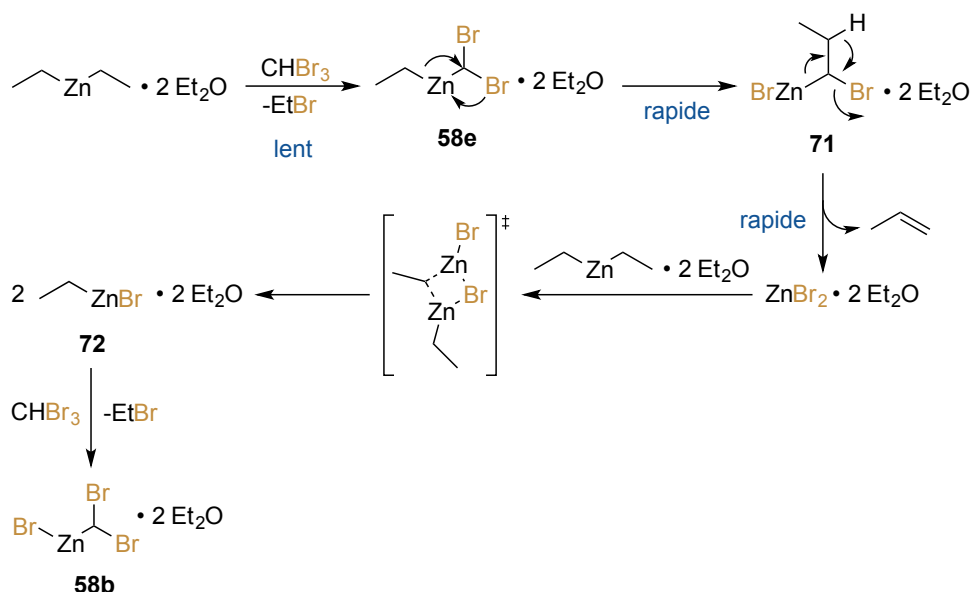
À partir de ce moment, nous disposons donc de quatre indices majeurs pour élucider la nature du carbénoïde ainsi que son mode de formation : la consommation du bromoforme n'est pas la même que celle du diéthylzinc à la fin de la réaction ; une perte de matière est observée à la fois du côté des chaînes éthyles et du bromoforme ; le bromoéthane est formé avant le carbénoïde ; du propène est produit au cours de la réaction.

Rassemblant ces informations, nous avons postulé le mécanisme suivant (Schéma 41) : dans un premier temps, le diéthylzinc commence à réagir lentement avec le bromoforme pour former une petite quantité de bromoéthane et du carbénoïde **58e** de type Furukawa. Ce dernier peut subir un réarrangement très rapide en deux étapes menant à l'extrusion de propène et la formation de bromure de zinc(II). Ce sel peut ensuite subir un équilibre de Schlenk avec une autre molécule de diéthylzinc, menant à la formation de deux équivalents du bromure d'éthylzinc **72**. Ce dernier intermédiaire peut par la suite lui aussi réagir avec le bromoforme restant afin de former le carbénoïde **58b** de type Simmons-Smith et un autre équivalent de bromoéthane. Comme observé durant nos expérimentations, il y a plus de bromoéthane formé



que de carbénoïde, du propène est généré, et la quantité persistante de carbénoïde apparaît après le bromoéthane.

**Schéma 41.** Carbénoïde proposé et mécanisme de sa formation.

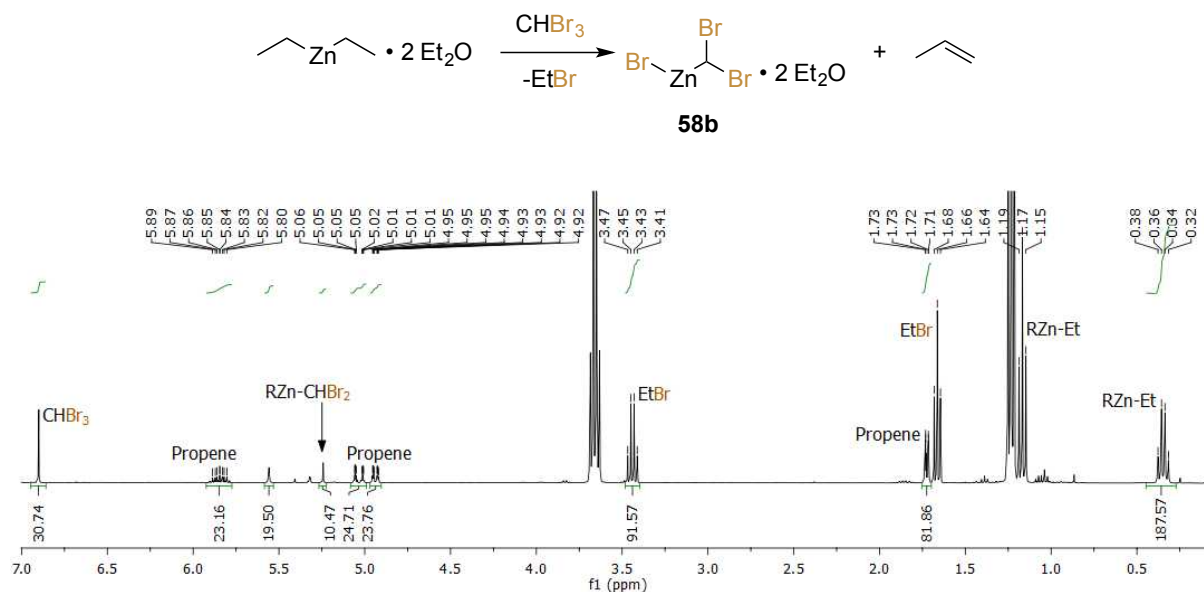


La différence majeure entre ce mécanisme et celui proposé précédemment est due à la réactivité des liens carbone-halogène vis-à-vis du diéthylzinc : dans le cas du bromodiiodométhane, nous avons vu que la réaction était sélective du lien C-I (Figure 1), montrant la difficulté relative de briser un lien C-Br. Il est donc probable qu'une molécule de diéthylzinc réagisse très vite avec deux molécules de bromodiiodométhane pour former le carbénoïde de type Wittig-Denmark **69d**, subissant éventuellement les chemins de dégradation décrits. Dans le cas du bromoforme cependant, il est clair que la réaction est plus lente, des traces de diéthylzinc étant encore présentes après 15 minutes (Figure 4). Il est donc compréhensible que le dicarbénoïde **58d** ne soit pas formé et que la réaction intramoléculaire de déplacement-1,2 menant à **71** soit favorisée.<sup>79</sup>

Afin de clarifier l'apparition conséquente de propène, nous avons fait refait l'expérience RMN  $^1\text{H}$  précédente en modifiant la stœchiométrie des réactifs : un seul équivalent de bromoforme par rapport au diéthylzinc a été introduit au début de la réaction (Schéma 42). Il est possible d'observer une quantité non négligeable de propène en solution (23%), démontrant

l'instabilité du carbénoïde de type Furukawa **58e** malgré une conversion du bromoforme d'environ 70%, entraînant un rendement observé en carbénoïde **58b** très faible (Figure 6).

**Schéma 42.** Protocole de l'étude RMN pour la mise en évidence de la production de propène.



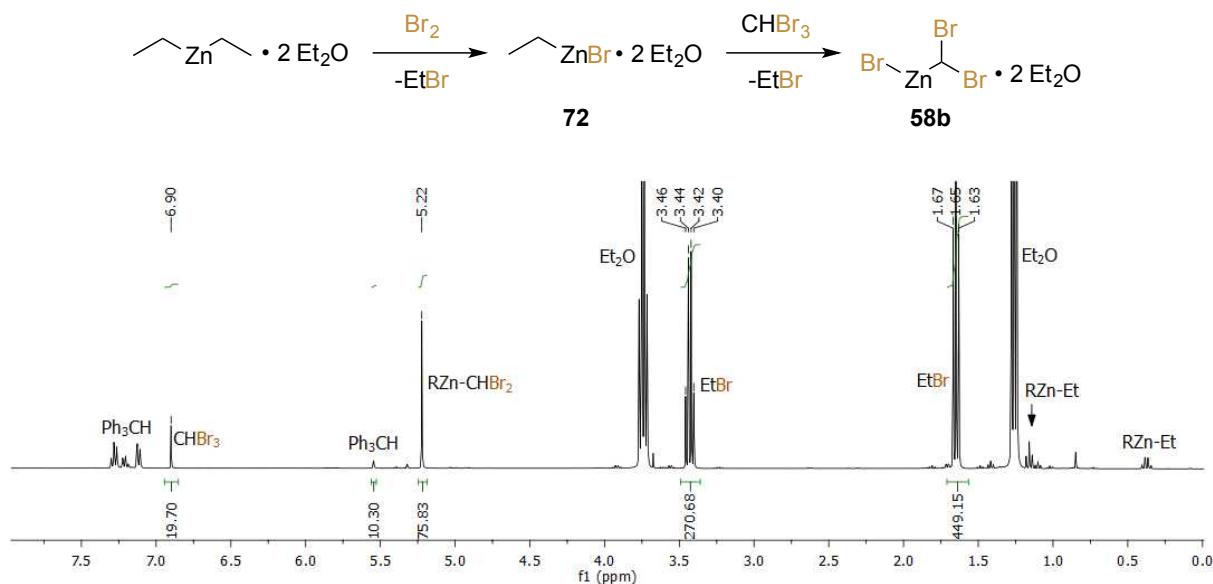
**Figure 6.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  utilisé comme étalon interne (0,2 équiv.).

## 2.5 Développement d'un second jeu de conditions et étendue réactionnelle

En regardant le mécanisme précédent (Schéma 41), on peut remarquer qu'une grande partie de la matière utilisée sert seulement à former le bromure d'éthylzinc **72** diéthérate. Cette formation en est pour le moins inefficace, et l'amélioration de nos conditions réactionnelles passerait nécessairement par l'emprunt d'une voie synthétique plus économe en atomes. L'utilisation directe d'un réactif alkylzincique commercial serait possible, mais ces derniers sont généralement vendus en solution dans le THF, qui est un additif trop coordonnant selon nos essais de cyclopropanation. Nous avons alors décidé de former le bromure d'éthylzinc **72** en faisant réagir un équivalent de brome moléculaire avec un équivalent de diéthylzinc. Après addition d'un équivalent de bromoforme, le même carbénoïde **58b** devrait être formé (Schéma 43). Nous avons alors réalisé cette réaction dans le dichlorométhane deutéré afin de vérifier la formation

de ce carbénoïde par RMN  $^1\text{H}$ . Nous avons été ravis d'observer le signal correspondant au composé désiré à hauteur de 76%, avec une conversion complète du bromure d'éthylzinc et seulement 20% restant de bromoforme (Figure 7). Ce carbénoïde **58b** a par la suite été complètement caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et HSQC.<sup>81</sup>

**Schéma 43.** Voie alternative proposée pour la synthèse du carbénoïde **58b**.

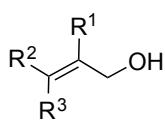
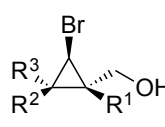
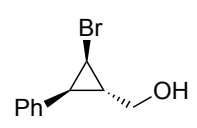
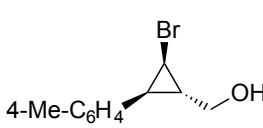


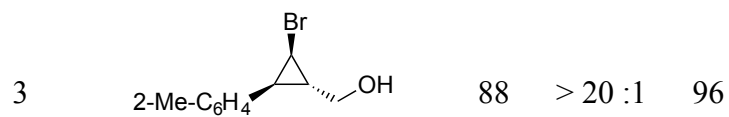
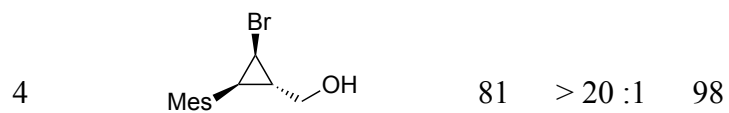
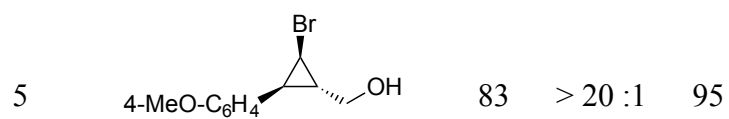
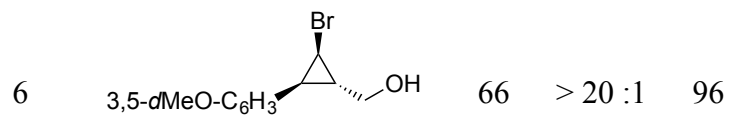
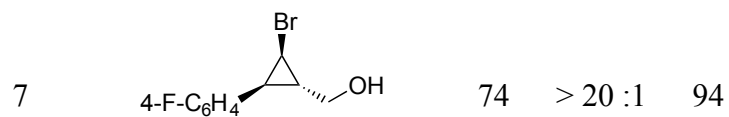
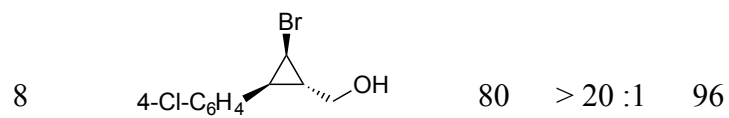
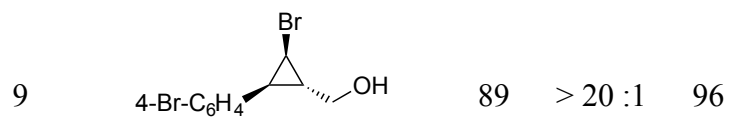
**Figure 7.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Br}_2/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  utilisé comme étalon interne (0,1 équiv.).

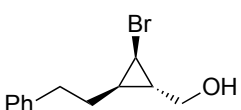
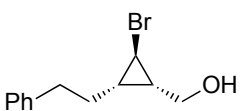
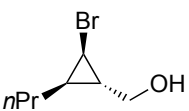
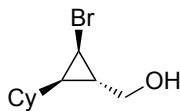
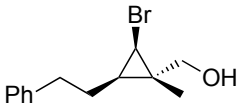
Concernant la réaction de bromocyclopropanation, deux équivalents de carbénoïde sont nécessaires : un pour déprotoner le substrat, le second pour effectuer la cyclopropanation. Avec une efficacité de formation du carbénoïde d'environ 75%, il serait donc nécessaire d'introduire environ 2,6 équivalents de diéthylzinc, de brome et de bromoforme pour arriver à complétion. Utilisant ces équivalents de réactifs, nous avons été ravis de pouvoir isoler le produit de bromocyclopropanation **68a** de l'alcool cinnamique avec un rendement de 88%, soit une amélioration de 17% comparé aux conditions précédentes, et ce, en seulement 4 heures de réaction et avec d'excellentes stéréosélectivités (Tableau 3, Entrée 1). Nous avons par la suite étudié l'étendue de cette réaction (Tableau 3). Comme démontré par les entrées 2 et 3, l'ajout d'un groupement méthyl sur le cycle aromatique n'induit aucun changement majeur en termes de rendements et de stéréosélectivités, peu importe que ce groupement soit en position *ortho* ou

*para*. En revanche, le remplacement de cet aromatique par un groupement plus demandant stériquement comme un mésityl (Entrée 4) a provoqué une réduction marginale du rendement, tout en augmentant sensiblement l'énantiosélectivité. Au niveau des modifications électroniques du groupement aromatique, l'introduction d'un ou deux groupement électrodonneurs (Entrées 5 et 6) est tolérée même si le rendement isolé du composé **68f** est plus faible, certainement dû à un problème de stabilité. Les groupements électroattracteurs sont eux aussi bien supportés, bien que les rendements diminuent avec l'augmentation de l'effet électroattracteur de l'halogène (Entrées 7 à 9). Les substituants alkyls linéaires en *trans* de la fonction alcool sont eux aussi bien tolérés (Entrée 10 et 12), mais la réaction reste tout de même sensible à l'encombrement stérique (Entrée 13). Les substrats *Z* sont le point faible de cette méthodologie et du ligand dioxaborolane **47** en général : la diastéréosélectivité est faible sur cet exemple (Entrée 11), ce qui a pour cause de diminuer le rendement. Enfin, l'alcène trisubstitué **67n** est bien toléré et donne d'excellents résultats tant qu'aucun groupement n'est présent en position *cis* du groupement methyl alcool (Entrée 14).

**Tableau 3.** Étendue réactionnelle de la réaction de bromocyclopropanation.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>67xx</b></p> </div> <div style="margin: 0 20px;"> <p>1) Br<sub>2</sub> (2,6 équiv.) Et<sub>2</sub>O (5,2 équiv.) 2) Et<sub>2</sub>Zn (2,6 équiv.) 3) CHBr<sub>3</sub> (2,6 équiv.) 4) substrat, <b>47</b> (1,1 équiv.)</p> <p>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -42 °C à tp, 4 h</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>68xx</b></p> </div> </div>				
Entrée	Produit	rdt (%) <sup>a</sup>	rd <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	 <p><b>68a</b></p>	88	> 20 : 1	95
2		85	> 20 : 1	94

**68b****68c****68d****68e****68f****68g****68h****68i**

10		79	> 20 :1	95
	<b>68j</b>			
11		54	5:1	98
	<b>68k</b>			
12		81	> 20 :1	98 <sup>d</sup>
	<b>68l</b>			
13		57	> 20 :1	94 <sup>d</sup>
	<b>68m</b>			
14		90	> 20 :1	94
	<b>68n</b>			

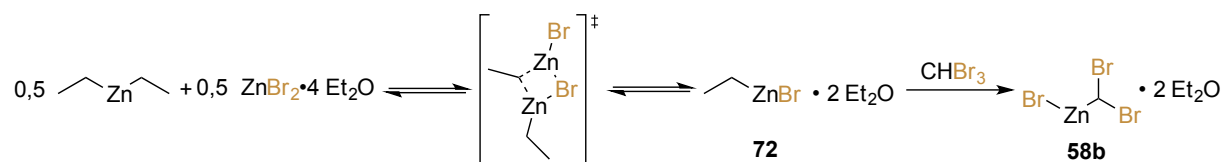
<sup>a</sup>Rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire pur.  
<sup>b</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>c</sup>Déterminé par SFC sur colonne chirale. <sup>d</sup>Déterminé après benzylation du produit final.

## 2.6 Troisième jeu de conditions : réduction des déchets générés

Bien que ce second jeu de conditions soit plus efficace que le précédent, on peut penser à plusieurs désavantages de cette méthodologie. Tout d'abord, le brome moléculaire est un composé dangereux, et il est possible que cela rende cette réaction moins attrayante. Le diéthylzinc est quant à lui un composé pyrophorique, difficile à manipuler. Bien qu'essentiel à cette réaction, on peut constater qu'une quantité légèrement supérieure au premier jeu de conditions (Tableau 2) est nécessaire. On peut cependant remarquer que la moitié de ses

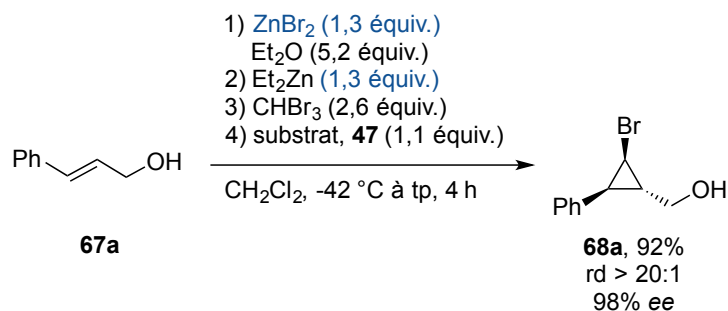
groupements éthyles n'est utilisée que dans le but de générer le bromure d'éthylzinc **72** (Schéma 43). Trouver une autre voie d'accès à cet intermédiaire en mettant à profit les deux chaînes aliphatiques du réactif zincique nous permettrait donc de ne plus utiliser de brome et de diminuer de moitié la quantité de diéthylzinc nécessaire. Afin de remplir ces objectifs, nous avons pensé à tirer profit des équilibres de Schlenk : mélanger 0,5 équivalent de diéthylzinc avec 0,5 équivalent de bromure de zinc tétra-éthérate en solution devrait nous permettre d'obtenir 1,0 équivalent de bromure d'éthylzinc **72** diéthérate, auquel l'ajout d'un équivalent de bromoforme devrait aboutir à la formation du même carbénoïde **58b** (Schéma 44).

**Schéma 44.** Nouvelle voie suggérée pour l'accès au carbénoïde **58b**.



En utilisant ces nouvelles conditions réactionnelles, nous avons été ravis d'isoler le produit de bromocyclopropanation **68a** de l'alcool cinnamique avec un rendement de 92% en utilisant seulement 1,3 équivalent de diéthylzinc, 2,6 équivalents de bromoforme et ceci sans brome moléculaire (Schéma 45).

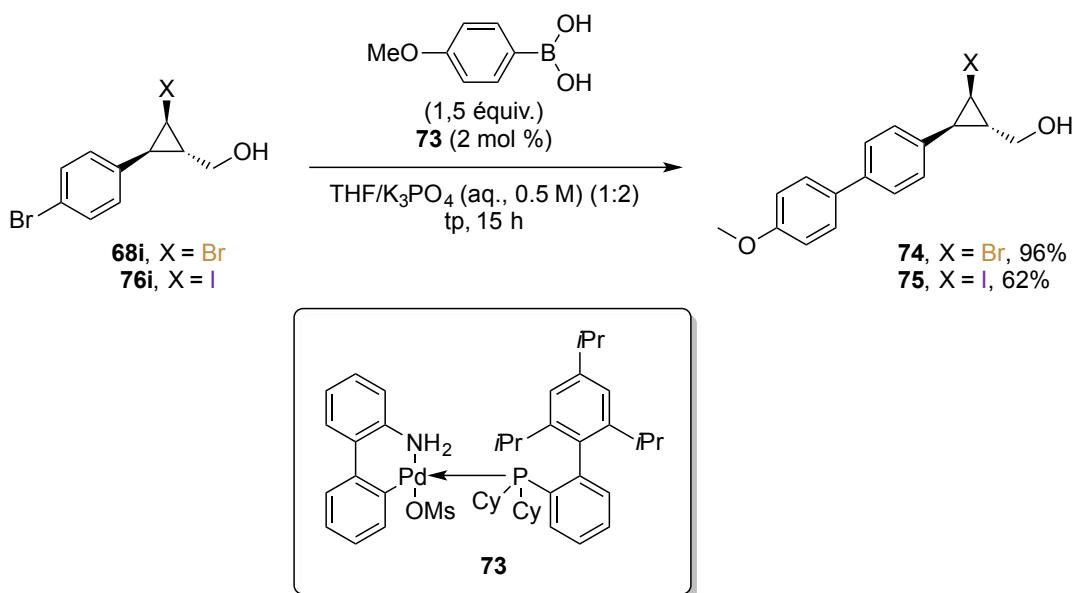
**Schéma 45.** Troisième jeu de conditions de bromocyclopropanation énantiosélective.



## 2.7 Exemple d'application et comparaison avec les iodocyclopropanes

Afin de clore cette étude, nous nous sommes par la suite intéressés au composé **68i**, comportant un atome de brome sur le cyclopropane et un sur le cycle aromatique. Nous avons pu effectuer un couplage de Suzuki-Miyaura sélectif sur ce dernier en utilisant le précatalyseur de Palladium-XPhos de troisième génération de Buchwald<sup>82</sup> avec un rendement quasi-quantitatif. En comparaison, le composé **76i**, analogue iodocyclopropane, n'a pu être obtenu qu'à hauteur de 62% (Schéma 46).

**Schéma 46.** Couplage de Suzuki Miyaura sur le bromocyclopropane **68i** et sur son homologue iodé **76i**.

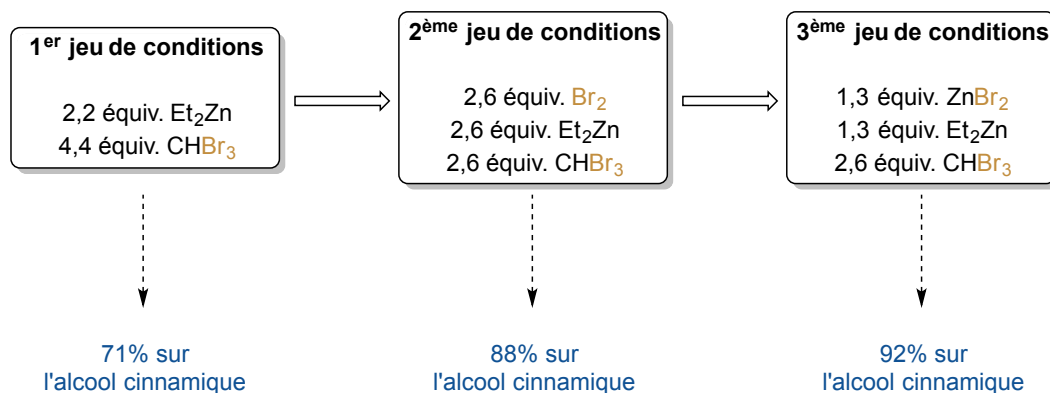


## 2.8 Conclusion du chapitre

Au cours de ces travaux, nous sommes partis d'expériences réalisées par d'anciens étudiants du groupe ayant pour but le développement d'une méthodologie de synthèse de bromocyclopropanes stéréoenrichis. Grâce à une étude RMN, nous avons pu déceler deux espèces réactives et comprendre pourquoi ces expériences ont donné des résultats au premier



abord surprenants. Après avoir décidé de changer l'haloforme afin de pallier les problèmes de sélectivités, nous avons vu que l'utilisation d'un additif coordinant était un facteur crucial au bon fonctionnement de la réaction. Ceci nous a permis de développer le premier jeu de conditions de bromocyclopropanation énantiosélective d'alcool allyliques. Grâce à de plus amples études RMN, nous sommes par la suite parvenus à comprendre le mécanisme de formation et la nature de l'espèce réactive. Cela nous a permis de ré-optimiser la formation du carbénoïde afin de développer une méthodologie donnant de meilleurs résultats tout en ayant diminué la quantité de bromoforme requise, mais en utilisant toutefois des réactifs dangereux comme le brome moléculaire. Enfin, une dernière optimisation nous a permis de remplacer ce réactif par un sel de zinc inerte, de réduire de moitié la quantité nécessaire de diéthylzinc et de réduire d'autant les déchets générés, tout en préservant l'efficacité de la réaction (Figure 8).



**Figure 8.** Récapitulatif des différents jeux de conditions de bromocyclopropanation stéréosélective.

## Chapitre 3. Amélioration de la réaction

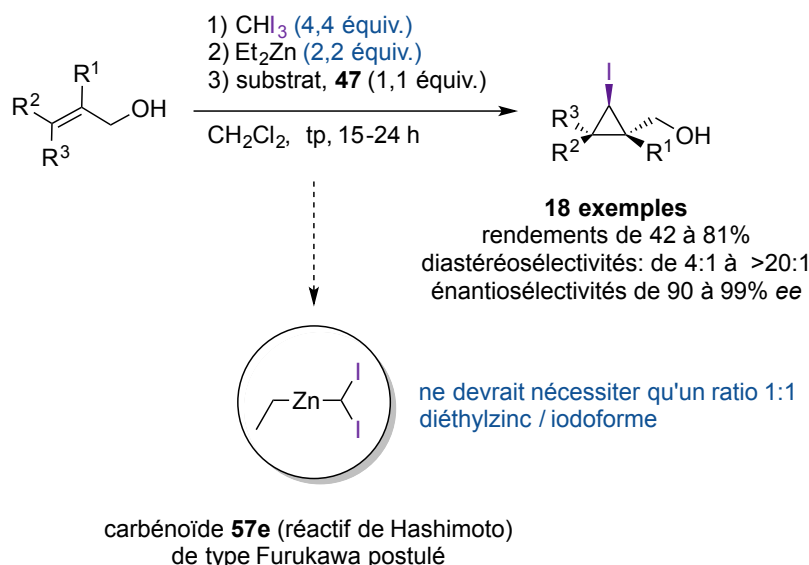
### d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

Dans le chapitre précédent, nous avons pu voir que la structure des carbénoïdes de zinc n'était pas directement régie par les ratios de chaque précurseur introduit. Ainsi, le mécanisme de leur formation peut se révéler plus compliqué que l'on pourrait croire. Nous avons pu démontrer que la compréhension de ces mécanismes pouvait s'avérer très utile quant à l'amélioration de la méthodologie développée, que ce soit au niveau des rendements mais aussi du gaspillage des réactifs et des déchets générés. Après ces travaux, nous avons voulu revenir en arrière et revisiter les méthodologies d'halocyclopropanation précédemment développées afin d'en améliorer l'efficacité. Dans une optique plus fondamentale, la caractérisation des carbénoïdes utilisés lors de ces cyclopropanations serait aussi d'intérêt, ne serait-ce que pour avoir une compréhension plus approfondie de nos réactions et des caractéristiques de ces intermédiaires. Dans un premier temps, nous avons décidé de nous intéresser à la réaction d'iodocyclopropanation, première halocyclopropanation énantiosélective décrite par notre groupe.<sup>73</sup>

#### 3.1 Rappels sur la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

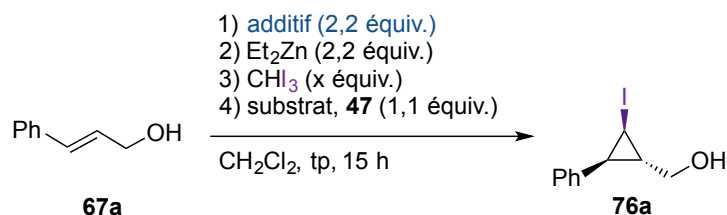
Dans la méthodologie précédemment développée, 4,4 équivalents d'iodoforme et 2,2 équivalents de diéthylzinc sont utilisés, soit un ratio de 2:1. Malgré cela, un carbénoïde de type Wittig-Denmark **57d** n'a pas été postulé, des études de parachèvement de carbénoïde ayant montré une quantité trop importante d'iodoforme résiduel. Basé sur ces études, un carbénoïde de type Furukawa **57e** a été proposé (Schéma 47). En théorie, ce carbénoïde pourrait être formé en utilisant un ratio 1:1 d'iodoforme vis-à-vis du diéthylzinc seulement.

**Schéma 47.** Récapitulatif de la réaction d'iodocyclopropanation précédemment développée.



En essayant ces conditions pour la formation du carbénoïde, les auteurs ont pu observer 62% du produit désiré d'iodocyclopropanation **76a** de l'alcool cinnamique et 14% de produit de départ par RMN  $^1\text{H}$  (Tableau 4, Entrée 2). L'utilisation d'iode et d'équivalents de réactifs devant normalement mener à un carbénoïde de type Simmons-Smith **57a** a aussi été explorée (Tableau 4, Entrée 3), mais aucune trace du produit de cyclopropanation n'a été détectée. Comme dans le cas de la bromocyclopropanation, ce résultat pourrait être causé soit par une instabilité du carbénoïde en question, soit par une non-réactivité de ce dernier vis-à-vis du substrat.

**Tableau 4.** Optimisation de la première réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective.



Entrée	CHI <sub>3</sub> (x équiv.)	Additif	Carbénoïde postulé	Récup. 67a (%) <sup>a</sup>	rdt 76a (%) <sup>a</sup>	rd <sup>a</sup>
1	4,4	-	Et-Zn-CHI <sub>2</sub> ( <b>57e</b> )	< 2	76	9 : 1
2	2,2	-	Et-Zn-CHI <sub>2</sub> ( <b>57e</b> )	14	62	6 : 1

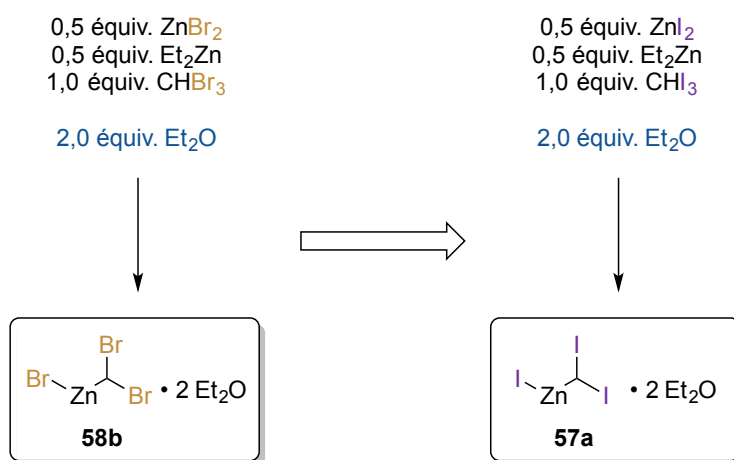
3	2,2	I <sub>2</sub>	I-Zn-CHI <sub>2</sub> ( <b>57a</b> )	> 98	n.d.	n.d.
---	-----	----------------	--------------------------------------	------	------	------

<sup>a</sup>Observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

### 3.2 Essais de formation du diiodocarbénoïde de type Simmons-Smith : étude RMN

Comme démontré dans le chapitre précédent, l'ajout d'un additif de type base de Lewis peut se révéler être un facteur crucial quant à la formation et la stabilité d'un carbénoïde de zinc. Ainsi, nos premiers essais ont simplement été de synthétiser le diiodocarbénoïde de type Simmons-Smith **57a** diéthérate, analogue iodé du carbénoïde de bromocyclopropanation **58b** (Schéma 48).

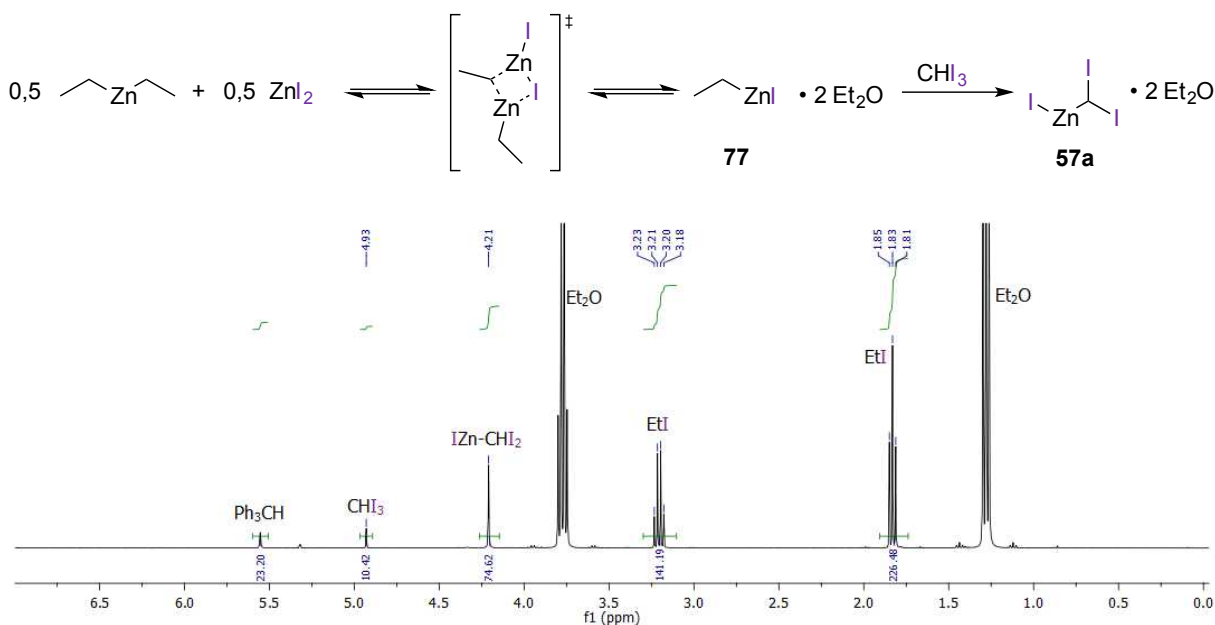
**Schéma 48.** Parallèle entre la formation du carbénoïde de bromocyclopropanation **58b**•2Et<sub>2</sub>O et le possible carbénoïde d'iodocyclopropanation **57a**•2Et<sub>2</sub>O.



L'iodure d'éthylzinc diéthérate a donc été préparé en ajoutant 0,5 équivalent de diéthylzinc à une suspension de 0,5 équivalent d'iodure de zinc(II) dans le dichlorométhane deutéré contenant 2,0 équivalents d'éther diéthylique à température ambiante. Après une heure sous agitation sous atmosphère inerte, le milieu réactionnel dont l'aspect était une suspension opaque est devenu une solution limpide incolore. Cette solution a ensuite été ajoutée à une suspension d'un équivalent d'iodoforme dans le dichlorométhane deutéré à 0 °C, causant l'apparition d'une

suspension légèrement jaune (Schéma 49). Après 20 minutes à cette température, une partie de cette solution a été canulée sous argon dans un tube RMN préalablement séché sous atmosphère inerte, et les spectres  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et HSQC ont été enregistrés.<sup>83</sup>

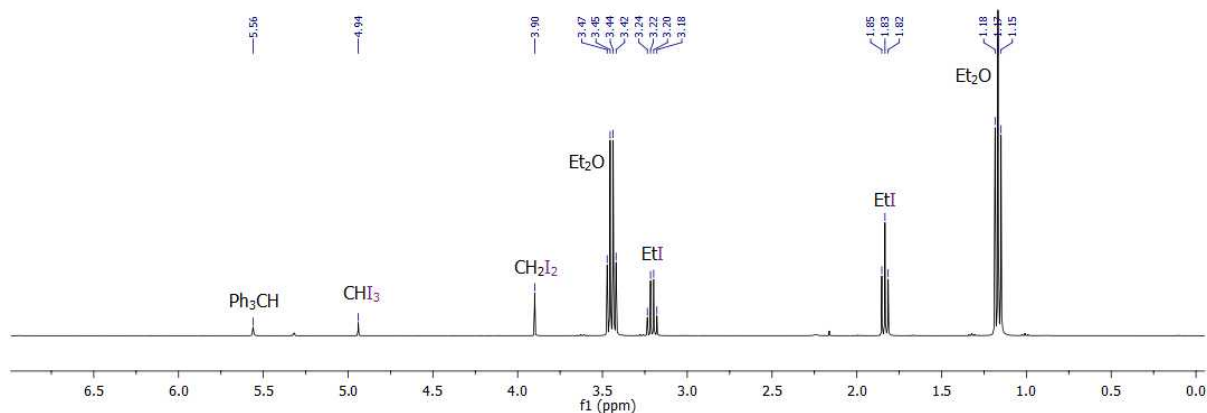
**Schéma 49.** Protocole de formation du diiodocarbénoïde de Simmons-Smith **57a**.



**Figure 9.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{ZnI}_2/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  utilisé comme étalon interne (0,23 équiv.).

Sur ce spectre  $^1\text{H}$  (Figure 9), nous pouvons voir une consommation complète des chaînes éthylzinc, signifiant la complétion de la réaction. 0,1 équivalent d'iodoforme sont encore présents, et il est possible d'observer qu'environ 0,75 équivalent d'iodoéthane ont été générés. Le signal apparu à 4,21 ppm a été attribué au diiodocarbénoïde **57a**, ce qui a par la suite été confirmé par le parachèvement de la réaction, causant la disparition de ce signal et l'apparition du signal correspondant au diiodométhane (Figure 10). Ce carbénoïde est présent sur le spectre à hauteur de 74%, concordant avec la quantité d'iodoéthane généré et signifiant que 25% de chaînes éthyles et d'iodoforme sont manquants. Nous avons pensé que cela pouvait avoir été causé par le mode opératoire suivi pour la formation du carbénoïde, associé avec la faible solubilité de l'iodoforme dans le dichlorométhane : lors de la canulation de l'iodure d'éthylzinc, une partie de ce composé reste sur les parois du premier vial. De ce fait, la quantité introduite

est plus faible et l'iodoforme en suspension se retrouve en excès. Lors de la canulation dans le tube RMN, ce composé seulement partiellement soluble se dépose dans le fond du tube RMN et ne peut donc pas être observé sur le spectre.

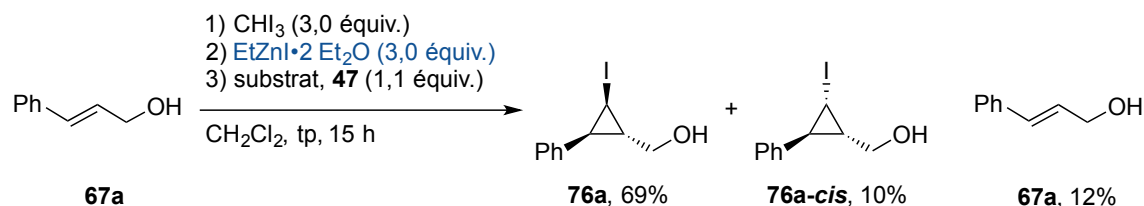


**Figure 10.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

### 3.3 Optimisation de la réaction d'iodocyclopropanation et étendue réactionnelle

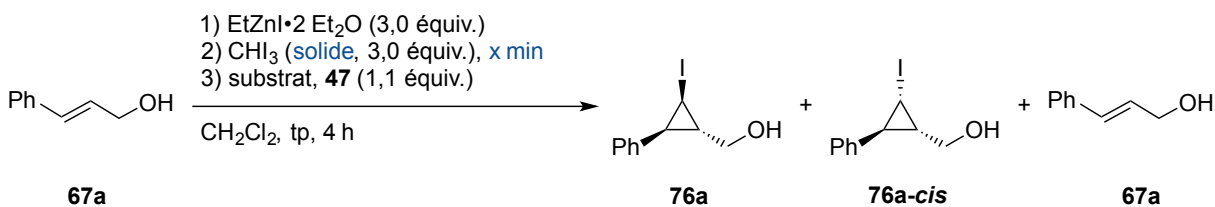
Notre premier essai d'iodocyclopropanation a été réalisé en suivant le protocole précédent pour la formation du carbénoïde : 1,5 équivalent d'iodure de zinc et de diéthylzinc ont été utilisés, puis cette solution a été canulée après une heure sous agitation et atmosphère inerte sur une suspension de 3 équivalents d'iodoforme. La solution contenant le substrat **67a** et l'auxiliaire dioxaborolane **47** a alors été ajoutée. Après 14 heures de réaction, nous avons pu observer 69% du produit désiré **76a** par RMN  $^1\text{H}$ , accompagnés de 10% du diastéréoisomère minoritaire et de 12% du produit de départ (Schéma 50). Bien que la réaction ne soit pas complète, elle nous indique cependant que le diiodocarbénoïde de Simmons-Smith diéthérate **57a** est bien actif et permet l'obtention des produits iodocyclopropanes désirés.

**Schéma 50.** Premier essai d'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique.



Afin de résoudre le problème de complétion de la réaction, nous nous sommes tout d'abord tourné vers le protocole de formation du carbénoïde : nous avons vu qu'une quantité non négligeable d'iodure d'éthylzinc **77** restait dans le premier vial et était donc gaspillé. Rincer ce vial s'est révélé être peu efficace, et la dilution de la réaction pourrait signifier une modification de sa cinétique et donc de son efficacité. Au vu de la solubilité faible de l'iodoforme, l'ajouter en solution aurait là aussi demandé beaucoup de solvant et aurait causé une dilution importante de la réaction. Nous avons donc pensé ajouter directement l'iodoforme à l'état solide à la solution d'iodure d'éthylzinc. Bien que ce dernier soit sensible à l'humidité et l'oxygène, il a été possible d'ouvrir le récipient de la réaction et d'y introduire rapidement l'haloforme grâce à l'atmosphère inerte d'argon, plus dense que l'air. En suivant ce mode opératoire et en ajoutant la solution du substrat **67a** et de l'auxiliaire chiral **47** après 10 minutes à température ambiante, nous avons pu observer une conversion de près de 95% de l'alcool cinnamique et un rendement d'environ 80% par RMN  $^1\text{H}$  en seulement 4 heures de réaction (Tableau 5, Entrée 1). Lors de cet essai, nous avons aussi pu observer un changement de couleur lors de la formation du carbénoïde. Au moment de l'ajout de l'iodoforme, une suspension légèrement jaune se forme; après 5 minutes, cette suspension est devenue orangée. Enfin, au bout de 10 minutes (juste avant l'ajout du substrat), une couleur brun clair a été observée. Notre hypothèse à ce point-ci était que le carbénoïde n'était pas stable au cours du temps à température ambiante. Une réaction contrôle où le temps de formation du carbénoïde a été étendu à 30 minutes nous a permis d'observer une solution de couleur verte, et un rendement RMN subséquent de cyclopropanation de l'alcool cinnamique de 44%, bien inférieur aux conditions précédentes (Tableau 5, Entrée 2).

**Tableau 5.** Couleur de la solution du carbénoïde et rendement d'iodocyclopropanation en fonction du temps de formation.

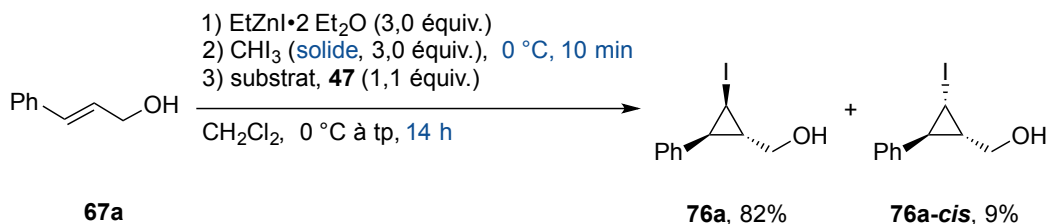


Entrée	x (min) <sup>a</sup>	Couleur du carbénoïde <sup>b</sup>	Récup. 67a (%) <sup>c</sup>	rdt 76a (%) <sup>c</sup>	rd <sup>c</sup>
1	10	Brun clair	6	82	7 : 1
2	30	Vert foncé	47	44	7 : 1

<sup>a</sup>Temps de formation du carbénoïde, étape 2. <sup>b</sup>Couleur de la solution du carbénoïde juste avant l'ajout de la solution du substrat. <sup>c</sup>Déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut de réaction.

Nous avons alors décidé d'abaisser la température de formation du carbénoïde. Après 10 minutes de formation à 0 °C, la solution contenant le substrat et l'auxiliaire chiral a été ajoutée à la solution de carbénoïde toujours légèrement jaunâtre. Après 14 h de réaction, une conversion totale du substrat a cette fois-ci été observée par RMN, ainsi que 82% du produit désiré **76a** et 9% du diastéréoisomère minoritaire **76a-cis** (Schéma 51).

**Schéma 51.** Iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique selon les conditions optimisées.

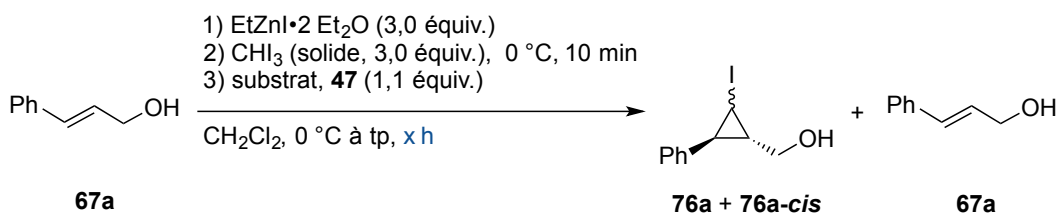


Nous avons enfin étudié le temps de réaction à partir de l'addition du substrat. On peut voir sur la figure 11 que 6 heures de réaction sont nécessaires afin d'observer une conversion complète de l'alcool cinnamique. Ce temps de réaction devant cependant varier d'un substrat à l'autre,

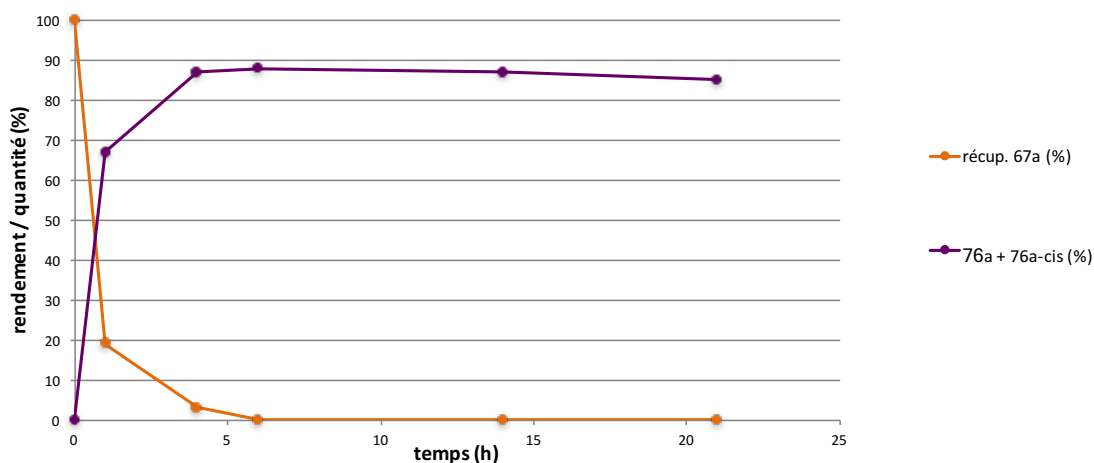


nous avons décidé d'étudier l'étendue réactionnelle avec un temps de réaction plus long de 14 heures (Tableau 6).

**Schéma 52.** Protocole de l'étude du temps de réaction nécessaire.



**Composition du mélange réactionnel en iodocyclopropanes et produit de départ en fonction du temps**



**Figure 11.** Graphique représentant la disparition du substrat **67a** et l'apparition du mélange des deux diastéréoisomères iodocyclopropanes **76a** et **76a-cis** en fonction du temps.


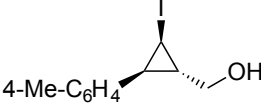
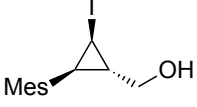
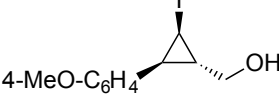
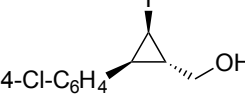
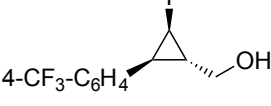

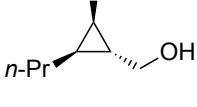
**Tableau 6.** Étendue réactionnelle de la réaction d'iodocyclopropanation améliorée.

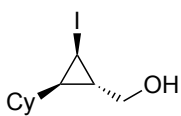
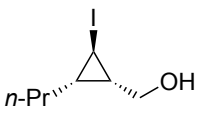
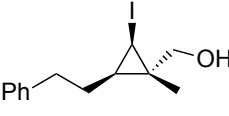
1) ZnI<sub>2</sub> (1,5 équiv.)  
 Et<sub>2</sub>O (6,0 équiv.)  
 2) Et<sub>2</sub>Zn (1,5 équiv.)  
 3) CHI<sub>3</sub> (3,0 équiv.), 10 min, 0 °C.  
 4) substrat, **47** (1,1 équiv.)  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C à tp, 14 h

**67xx** → **76xx**

Entrée	Produit	rdt (%) <sup>a</sup>	différence (%) <sup>b</sup>	rd <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>

---

1	 <b>76a</b>	75	+ 9	10 :1	98
2	 <b>76b</b>	73	- 1	9 :1	96
3	 <b>76d</b>	82	+ 9	> 20 :1	99
4	 <b>76e</b>	67	+ 12	10 :1	99
5	 <b>76h</b>	78	+ 9	13 :1	99
6	 <b>76o</b>	64	-	11 :1	98
7	 <b>76j</b>	61	-	4 :1	96
8	 <b>76l</b>	65	- 1	6 :1	94

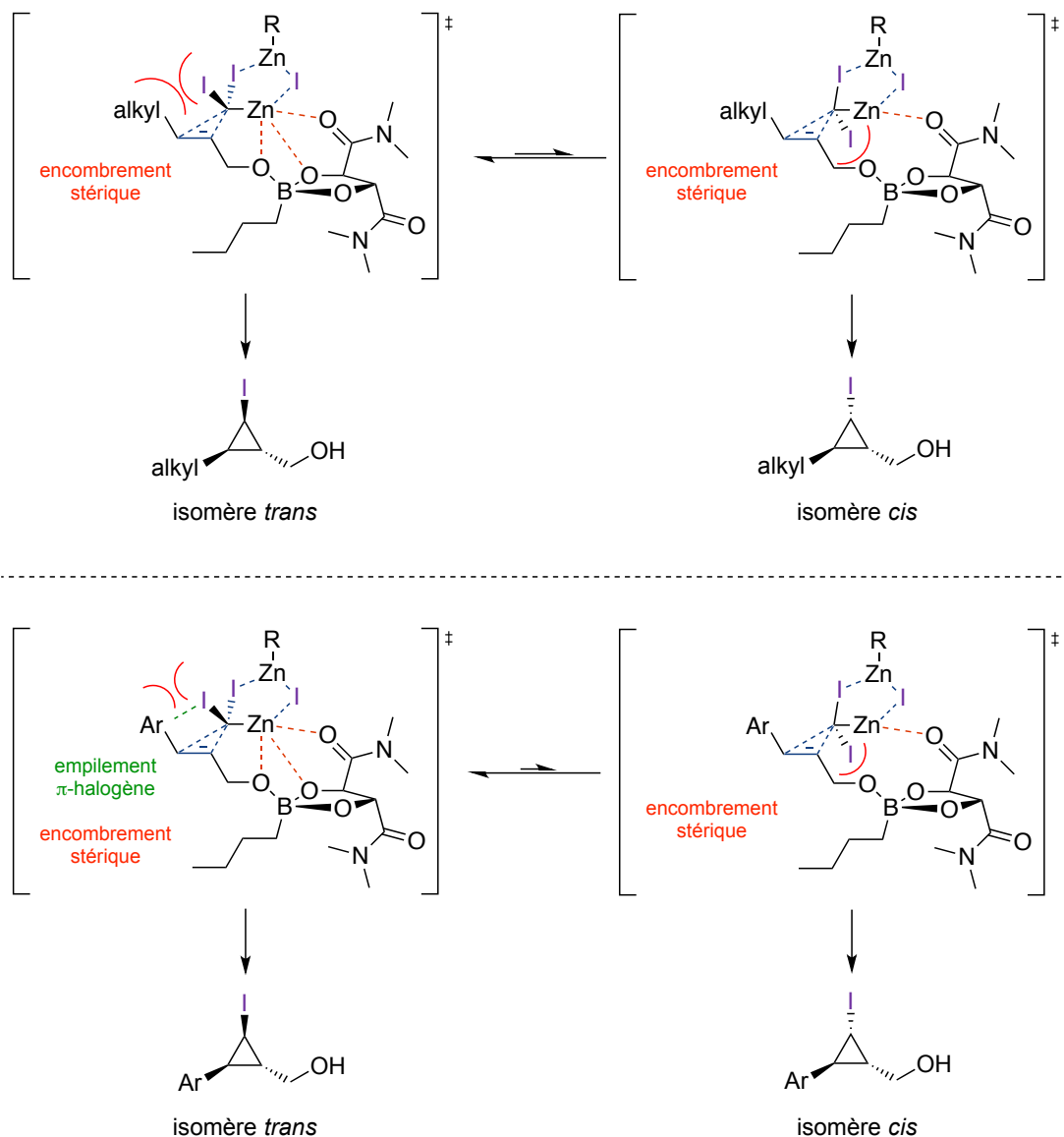
9		56	-12	5 : 1	95
	<b>76m</b>				
10		50	+8	3 : 1	>99
	<b>76p</b>				
11		64	-1	15 : 1	92
	<b>76n</b>				

<sup>a</sup>Rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire pur. <sup>b</sup>Différence de rendement avec les conditions précédemment rapportées. Un signe positif signifie une amélioration de tant de pourcents, un signe négatif une perte. <sup>c</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel. <sup>d</sup>Déterminé par SFC sur colonne chirale.

Le substrat ayant servi à l'optimisation de cette réaction donne le composé désiré **76a** avec un rendement de 75 % (Entrée 1), soit une augmentation de 9% comparativement à la méthodologie décrite précédemment. On peut constater que la substitution du cycle aromatique par un groupement faiblement donneur comme un méthyle en position *para* ne cause pas de changement majeur (Entrée 2), le composé **76b** étant isolé avec un rendement et avec des stéréosélectivités proches. Le remplacement de ce cycle aromatique par un groupement mésityle nous montre une amélioration nette de la diastéréosélectivité de la réaction, nous permettant d'isoler le composé désiré **76d** avec un rendement de 82% (Entrée 3). Encore une fois, une augmentation de près de 10% par rapport à la méthodologie précédente est observée. Les groupements électro-donneurs sont aussi tolérés sur le cycle aromatique (Entrée 4), le composé **76e** ayant été isolé avec un rendement de 67%. La présence de groupements électroattracteurs est aussi viable (Entrées 5 et 6), bien que la présence du groupement CF<sub>3</sub> en *para* (Entrée 6) mène à une réaction incomplète. Nous pensons que l'alcène **67o** est très appauvri et donc moins réactif vis-à-vis du carbénoïde. Les substituants alkyles de géométrie *E* donnent quant à eux des rendements nettement moins bons, certainement causés par des diastéréosélectivités bien plus

faibles (Entrées 7, 8 et 9). Cela pourrait s'expliquer par une gêne stérique lors de l'état de transition entre l'iode du carbénoïde et la chaîne carbonée  $sp^3$ . Bien que présente sur les autres exemples portant un substituant aromatique, cette gêne est diminuée du fait du caractère  $sp^2$  du substituant. Qui plus est, il est possible d'imaginer une stabilisation par un empilement de type halogène- $\pi$  (Schéma 53).<sup>71</sup> Comme pour toutes les autres méthodologies d'halocyclopropanation utilisant le dioxaborolane **47** comme auxiliaire chirale, les substrats de géométrie *Z* donnent des diastéréosélectivités faibles (Entrée 10), dues en partie à une tension allylique 1,3 plus importante durant l'état de transition.<sup>84</sup> Finalement, un substrat trisubstitué est toléré par la réaction et le produit **76n** a été isolé avec un rendement correct de 64% malgré une énantiosélectivité un peu plus basse de 92% *ee* (Entrée 11). Au final, tous les substrats mis à part **67m** subissent une réaction d'iodocyclopropanation au moins aussi efficace que dans les conditions développées précédemment. Une plus grande efficacité a même été observée dans certains cas, bien que les quantités de diéthylzinc et d'iodoforme utilisés aient été diminuées.

**Schéma 53.** Comparaison des deux états de transition menant aux iodocyclopropanes *cis* et *trans* en fonction d'une substitution alkyle (haut) ou aryle (bas) en position 3.

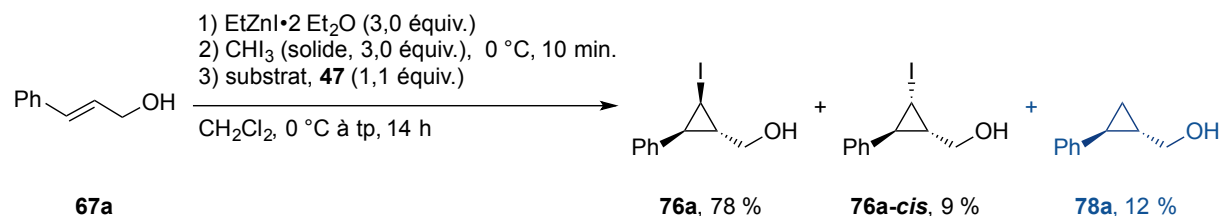


### 3.4 Analyse des sous-produits de réaction

À l'exception de l'entrée 6 du tableau précédent (Tableau 6), toutes les réactions n'ont tout au plus montré que des traces de produit de départ. On peut donc constater dans tous ces exemples une perte de matière totale pouvant éventuellement être attribuée à une réaction secondaire ou une dégradation du produit désiré au cours du temps. Sur les RMN  $^1\text{H}$  des bruts

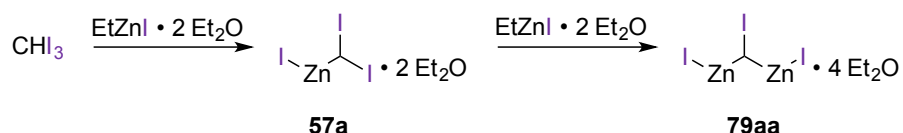
réactionnels, il a cependant été possible d'observer la présence de cyclopropanes déhalogénés (Schéma 54).

**Schéma 54.** Observation par RMN  $^1\text{H}$  du cyclopropane déhalogéné **78a** lors de la réaction d'iodocyclopropanation de l'alcool cinnamique **67a**.

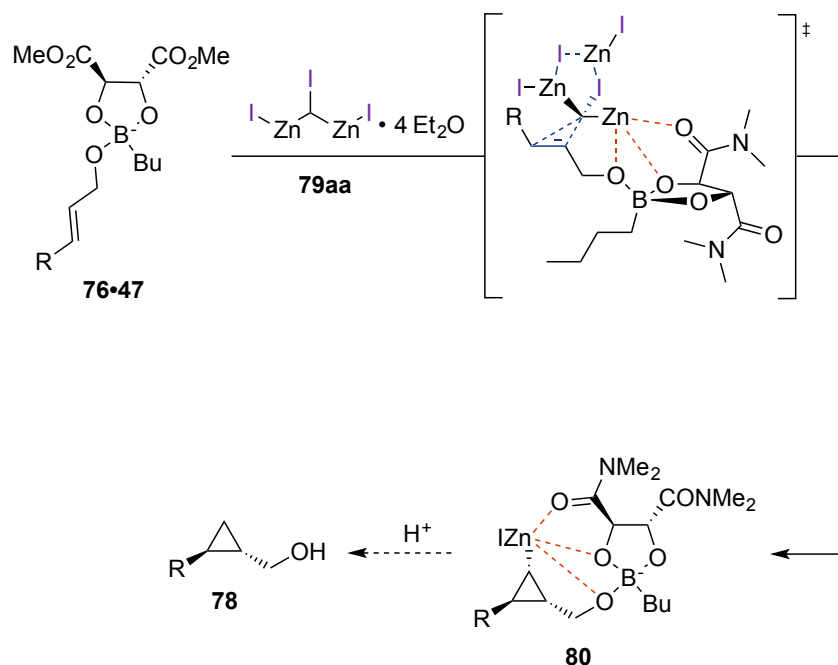


Nous avons tout d'abord pensé que ce cyclopropane pourrait provenir de la cyclopropanation du substrat par un carbénoïde *gem*-dizincique **79aa**, pouvant être formé lors de la synthèse du diiodocarbénoïde **57a** : lors de l'ajout de l'iodoforme à la solution d'iodure d'éthylzinc diéthérate, ce dernier se retrouve un court instant en excès. Il est alors possible que deux équivalents réagissent avec un seul équivalent d'iodoforme (Schéma 55).<sup>85</sup> Lors du parachèvement une fois la réaction de cyclopropanation terminée, l'intermédiaire cyclopropylzincique **80** serait alors protonné et donnerait le cyclopropane **78** observé (Schéma 56).

**Schéma 55.** Formation du zinciocarbénoïde **79aa**.

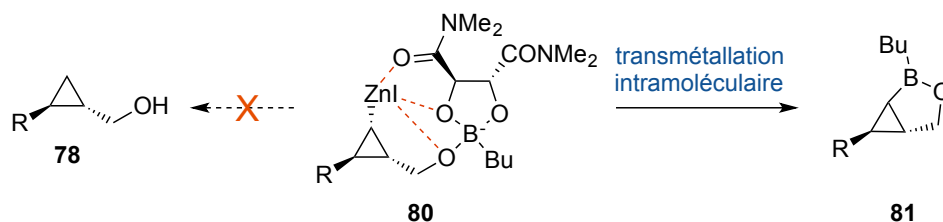


**Schéma 56.** Première voie postulée pouvant expliquer la formation du dihydrocyclopropane **78**.



Lucie Zimmer a cependant observé un comportement différent du complexe **80** lors de ses études au doctorat dans notre groupe.<sup>86</sup> Cet intermédiaire subit en effet une transmétallation intramoléculaire avec l'auxiliaire chiral dioxaborolane, aboutissant à la formation du composé cyclopropylborinate bicyclique **81** (Schéma 57). Il est donc impossible que la zinciocyclopropanation de notre substrat mène au cyclopropane **78** observé.

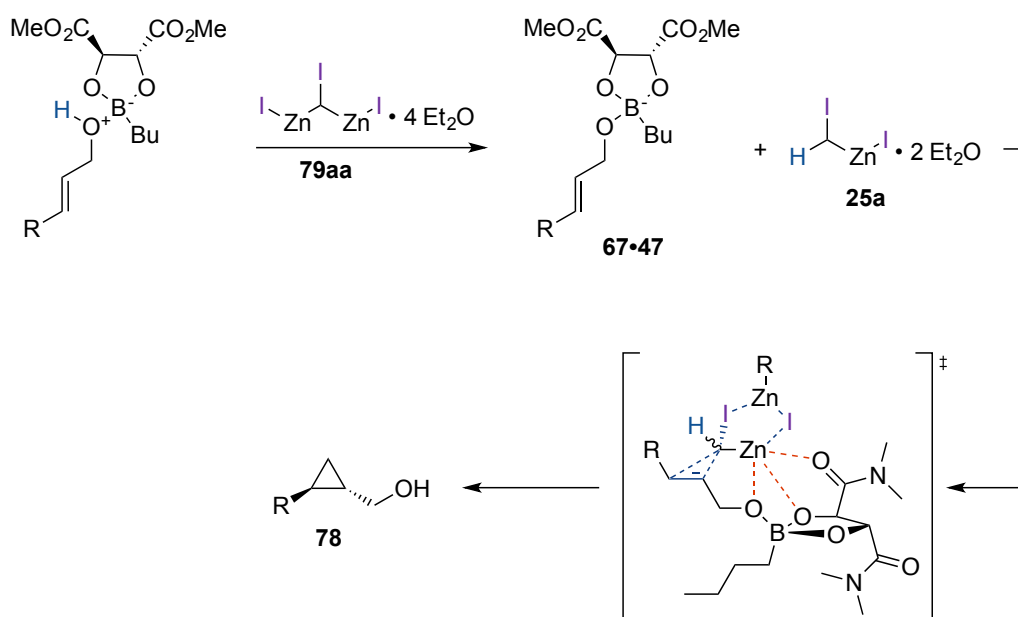
**Schéma 57.** Transmétallation intramoléculaire observée par Lucie Zimmer.



De plus, ce chemin mécanistique aurait nécessité la pré-déprotonation de notre substrat afin de former le complexe ate **76•47**, comme mis au point lors des mêmes études. On peut alors penser que le carbénoïde *gem*-dizincique **79aa** formé joue en premier lieu le rôle de base dans notre cas. Un carbénoïde classique de Simmons-Smith diéthérate **25a** serait alors formé, induisant dans un second temps la réaction de cyclopropanation menant au sous-produit **78** (Schéma 58).

Il aurait été intéressant de réaliser cette réaction avec un substrat dont la fonction alcool serait deutérée afin de confirmer le transfert de proton jusque sur le produit final.

**Schéma 58.** Proposition mécanistique de formation du sous-produit cyclopropane **78**.



Afin de minimiser la formation de ce cyclopropane **78**, il aurait été nécessaire de réduire la formation du zinciocarbénoïde **79aa**. Le protocole le plus à même d'atteindre cet objectif aurait été l'addition du réactif zincique à l'iodoforme, et non l'inverse comme décrit dans cette méthodologie. Il est cependant intéressant de noter que cette stratégie est celle utilisée dans la première réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective décrite par notre groupe (Schéma 47). Malgré cela et en dépit de la quantité supérieure d'iodoforme utilisée, ces sous-produits **78** étaient tout de même observés. Qui plus est, nous avons vu au début de cette étude que cet ordre d'addition entraîne dans notre cas la perte d'une partie du réactif zincique et mène donc à une réaction incomplète. Les rendements obtenus avec cette méthodologie étant similaires ou supérieurs à la méthodologie précédente, et les sous-produits cyclopropanes déhalogénés étant produits en petites quantités et étant généralement facilement séparables des produits voulus, nous avons décidé de garder ces conditions telles quelles.

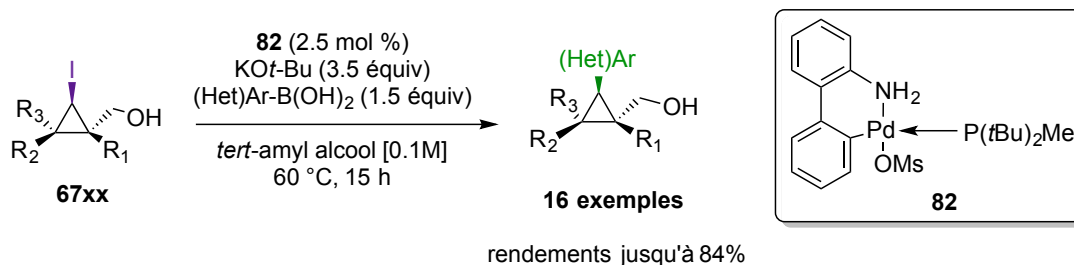


### 3.5 Fonctionnalisations des iodocyclopropanes synthétisés

Comme mentionné précédemment, l'attrait pour les iodocyclopropanes provient essentiellement de la possibilité de les fonctionnaliser. Or, notre groupe a été le premier à les utiliser en tant qu'électrophiles dans un couplage croisé de Suzuki-Miyaura.<sup>30,31</sup> Cette méthodologie comportait cependant certaines limitations : seuls des iodocyclopropanes seulement disubstitués ont été couplés, et dans leur forme racémique. Qui plus est, un seul exemple dont la fonction alcool n'est pas protégée a été rapporté.

En parallèle des travaux décrits ci-dessus pour la synthèse plus efficace d'iodocyclopropanes énantioenrichis et hautement substitués, Emmanuelle Allouche, étudiante au doctorat dans notre groupe, a travaillé sur la mise au point de nouvelles conditions pour le couplage de Suzuki-Miyaura de tels iodocyclopropanes. Partant de conditions développées par le groupe du professeur Fu<sup>87</sup> et tirant profit des précatalyseurs de Buchwald,<sup>82</sup> elle est parvenue à établir des conditions donnant de bons rendements en utilisant des réactifs faciles à manipuler hors boîte à gant (Schéma 59).

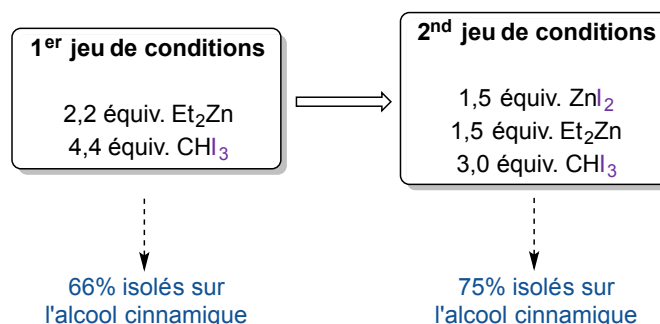
**Schéma 59.** Nouvelles conditions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura sur des iodocyclopropanes trisubstitués et non-protégés.



### 3.6 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons vu que la stratégie développée pour la réaction de bromocyclopropanation pouvait être transposée à la réaction d'iodocyclopropanation et ainsi permettre l'amélioration des conditions existantes. L'utilisation d'iodure de zinc(II) associé à l'additif éthérate nous a permis de réduire les équivalents de chaque réactif tout en préservant ou améliorant la plupart des rendements (Figure 12). Une réaction secondaire menant à l'apparition de quantités mineures de cyclopropanes déhalogéné a aussi pu être décelée et

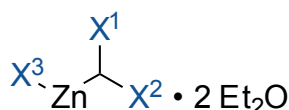
comprise, mais nous avons cependant décidé de garder les conditions développées aux vues des résultats obtenus et des limitations inhérentes aux réactifs utilisés.



**Figure 12.** Récapitulatif et comparaison des nouvelles conditions d'iodocyclopropanation.

En ce qui concerne notre objectif de caractérisation des carbénoïdes, nous avons été capables d'observer celui responsable de cette réaction d'iodocyclopropanation (Tableau 7 Entrée 2). Son déplacement chimique en RMN <sup>1</sup>H est légèrement plus blindé que celui de la réaction de bromocyclopropanation, certainement dû au caractère moins électronégatif de l'atome d'iode comparé à l'atome de brome. En RMN <sup>13</sup>C, le déplacement correspondant observé à environ -36 ppm est étonnamment bas, mais pourrait être expliqué par le blindage dû aux nuages électroniques des deux atomes d'iode surmontant le carbénoïde.

**Tableau 7.** Récapitulatif des carbénoïdes caractérisés.



Entrée	Carbénoïde	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Déplacement <sup>1</sup> H (ppm) <sup>a</sup>	Déplacement <sup>13</sup> C (ppm) <sup>a,b</sup>
1	<b>58b</b>	Br	Br	Br	5,22	37,9
2	<b>57a</b>	I	I	I	4,21	-35,8

<sup>a</sup>CHDCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique. <sup>b</sup>Corrélié avec le déplacement chimique <sup>1</sup>H par expériences HSQC.

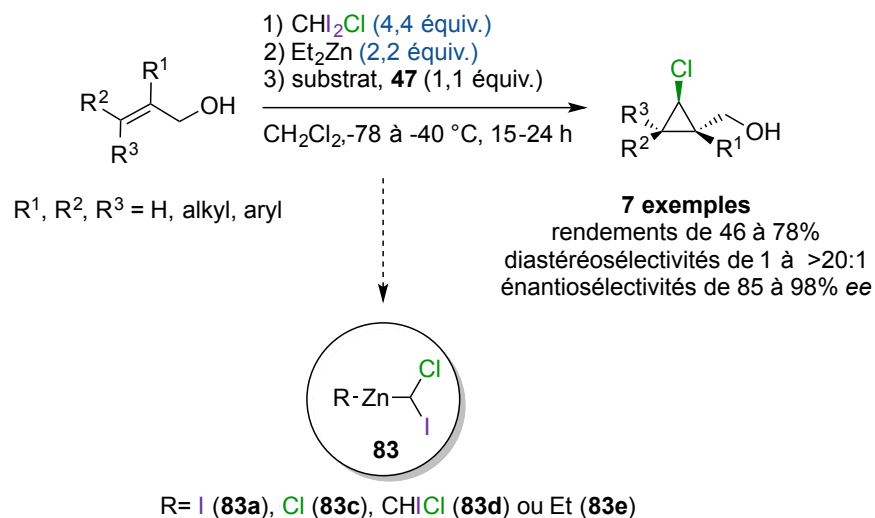
## Chapitre 4. Amélioration de la réaction de chlorocyclopropanation et utilisation de triflate de zinc(II)

Après avoir réussi à améliorer la réaction d'iodocyclopropanation stéréosélective tout en limitant la quantité de déchets générés, nous avons décidé de nous tourner vers la réaction de chlorocyclopropanation, nécessitant elle aussi une grande quantité d'haloforme de départ.

### 4.1 Rappels sur les conditions actuelles de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques

La méthodologie actuelle de chlorocyclopropanation suit la stratégie décrite jusqu'à présent : 2,2 équivalents de diéthylzinc et 4,4 équivalents de chlorodiiodométhane sont utilisés afin de générer le chloroiodocarbénoïde permettant cette réaction. Bien que la nature de cet intermédiaire n'ait pas été déterminée avec certitude, les produits désirés sont généralement obtenus avec de bons rendements, d'excellentes diastéréosélectivités et des énantiosélectivités bonnes à excellentes (Schéma 60).

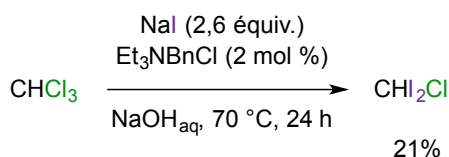
**Schéma 60.** Précédentes conditions de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques.



Malgré cela, plusieurs inconvénients sont à noter : comme dans le cas de la première réaction d'iodocyclopropanation, de larges quantités de l'haloforme de départ sont requises. Cela est

d'autant plus pertinent dans ce cas-ci car cet haloforme n'est pas commercialement disponible et doit être synthétisé en suivant une procédure donnant généralement de mauvais rendements (Schéma 61).<sup>88</sup> La purification et la conservation de ce composé peuvent aussi se révéler être difficiles du fait de son instabilité à plusieurs facteurs comme la température et la lumière.

**Schéma 61.** Protocole de formation du réactif chlorodiiodométhane.



En plus de cela, la réaction de chlorocyclopropanation doit s'effectuer à basse température afin de parvenir à complétion et avec une grande sélectivité envers la formation du chlorocyclopropane vis-à-vis de la formation de l'iodocyclopropane correspondant (Tableau 8).

**Tableau 8.** Extrait de l'optimisation de la première réaction de chlorocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques.<sup>a</sup>

1)  $\text{CHI}_2\text{Cl}$  (4,4 équiv.)  
2)  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (2,2 équiv.)  
3) substrat, **47** (1,1 équiv.)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , température, 15 h

**67a** → **84a** + **76a + 76a-cis**

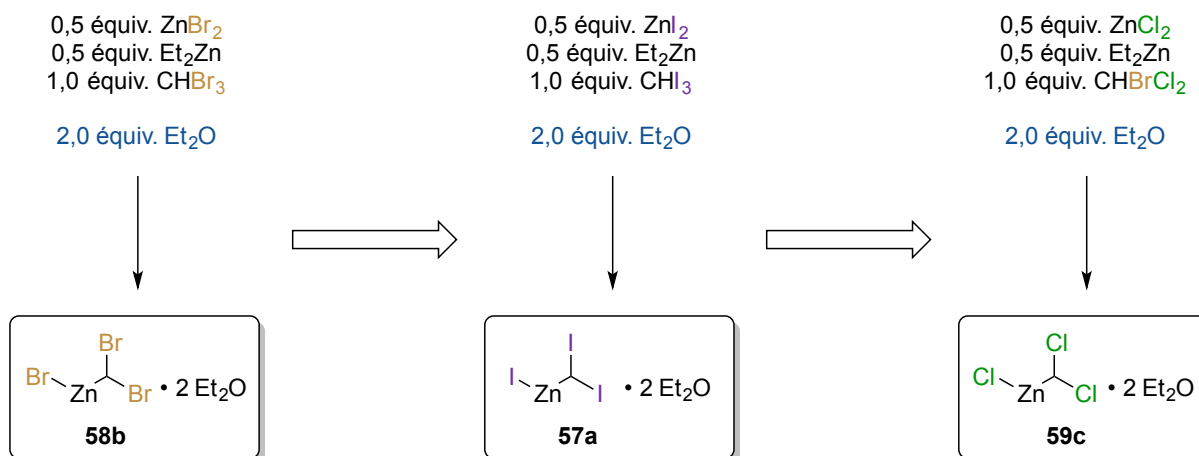
Entrée	Température (°C)	Ratio <b>84a</b> : ( <b>76a</b> + <b>76a-cis</b> ) <sup>b</sup>	Récup. <b>67a</b> (%) <sup>b</sup>
1	25	3 : 1	60
2	-20	12 : 1	53
3	-40	>20 : 1	10
4	-78 à -40	>20 : 1	<2

<sup>a</sup>Extrait de l'optimisation effectuée par Louis-Philippe Beaulieu. <sup>b</sup>Observé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

## 4.2 Essai de formation du dichlorocarbénoïde de type Simmons-Smith

Comme dans les deux chapitres précédents, nous avons voulu essayer de synthétiser le carbénoïde de type Simmons-Smith étherate pouvant nous mener à une réaction sélective de chlorocyclopropanation, soit le chlorure de (dichlorométhyl)zinc diétherate **59c** (Schéma 62). Il a en effet été rapporté par Furukawa et Denmark qu'un atome de chlore pouvait être un bon groupement partant lors d'une réaction de cyclopropanation.<sup>56,65</sup> Qui plus est, les résultats de Louis-Philippe Beaulieu à température ambiante (Tableau 8, Entrée 1) semblent indiquer que ce comportement est aussi possible sur un (dihalométhyl)carbénoïde. En suivant les méthodologies des chapitres précédents, nous avons pensé synthétiser ce carbénoïde **59c** en utilisant du bromodichlorométhane commercialement disponible et du chlorure d'éthylzinc diétherate **85** formé à partir de diéthylzinc et de chlorure de zinc(II) (Schéma 62).

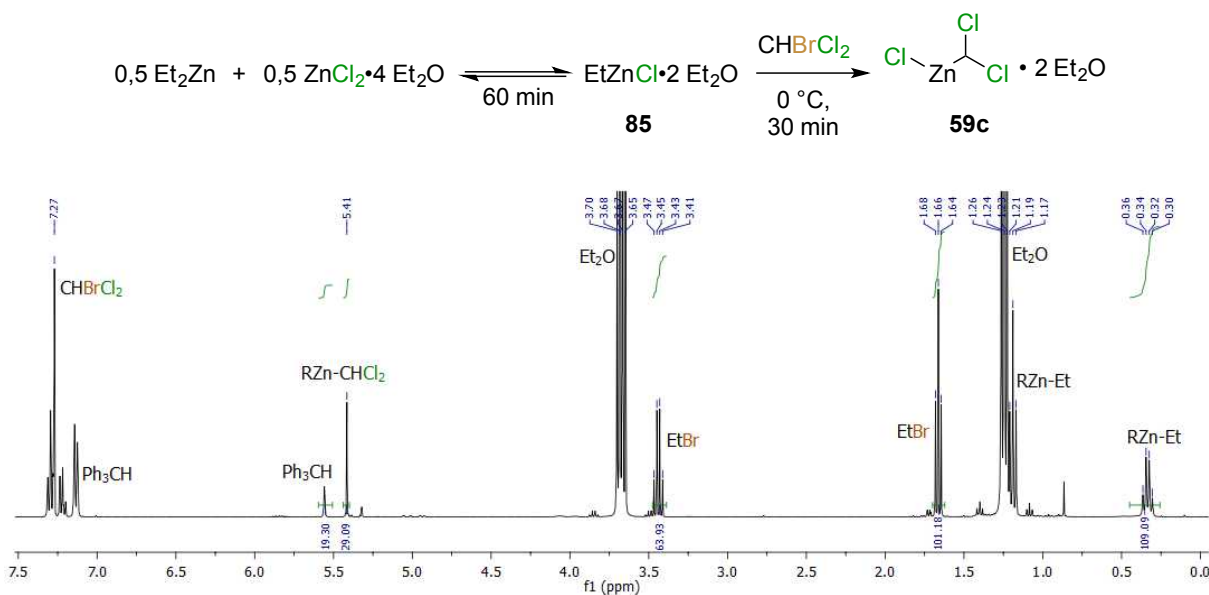
**Schéma 62.** Parallèle entre les carbénoïdes de bromocyclopropanation **58b** et d'iodocyclopropanation **57a** avec le possible carbénoïde de chlorocyclopropanation **59c**.



0,5 équivalent de diéthylzinc ont donc été ajoutés à une solution contenant 0,5 équivalent de chlorure de zinc, 2,0 équivalents d'éther diéthylique et environ 0,2 équivalent de triphénylméthane en tant qu'étalon interne, et cette solution a été laissée sous agitation à température ambiante durant une heure. La réaction a par la suite été refroidie dans un bain à 0 °C et le bromodichlorométhane a été ajouté (Schéma 63). Après 30 minutes, une partie de cette

solution a été canulée sous argon dans un tube RMN préalablement purgé et séché sous atmosphère inerte, et le spectre a par la suite été enregistré (Figure 13).

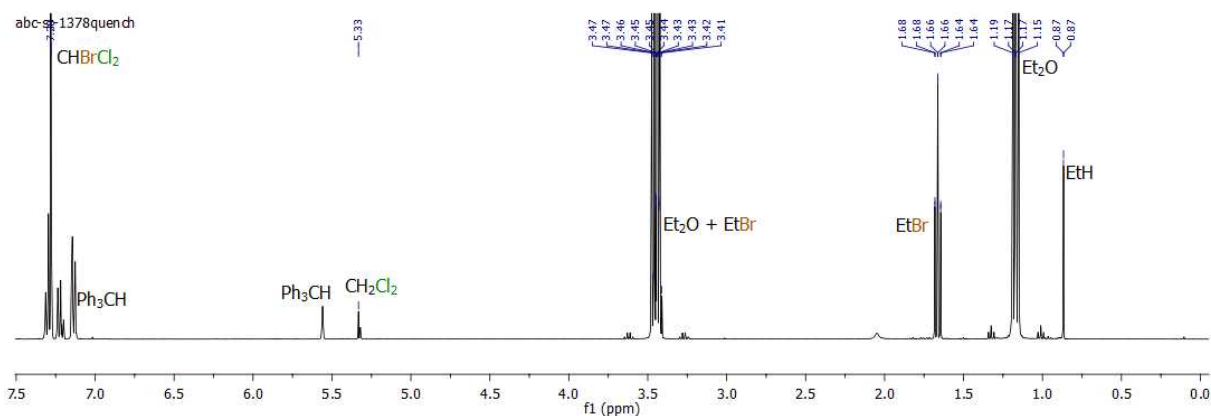
**Schéma 63.** Protocole de formation du chlorure de (dichlorométhyl)zinc **59c**.



**Figure 13.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{ZnCl}_2/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  utilisé comme étalon interne (0,19 équiv.).

On peut constater sur ce spectre qu'il reste environ 0,6 équivalent de chaînes éthylzinc. Le bromodichlorométhane résiduel n'est quant à lui pas quantifiable, son signal se situant sous les signaux aromatiques du triphénylméthane. 0,3 équivalent de bromoéthane ont été générés, et un singulet apparu à 5,41 ppm a été attribué au carbénoïde désiré **59c**, qui a été complètement caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et HSQC.<sup>89</sup> Son intégration compte aussi pour 0,3 équivalent, correspondant à la quantité de bromoéthane générée. Nous pensions que cette conversion pouvait provenir de la réactivité plus faible des deux réactifs: l'atome de chlore étant plus électronégatif qu'un brome ou qu'un iode, il est raisonnable de penser que l'alkylzinc correspondant soit moins nucléophile. Il en va de même pour le bromodichlorométhane : nous avons vu dans le chapitre 2 qu'un atome de brome est bien moins réactif qu'un atome d'iode vis-à-vis de composés alkylzinciques. Qui plus est, un seul atome réactif est ici présent sur l'haloforme, contrairement aux systèmes précédents. Comme précédemment, un parachèvement acide aqueux a été effectué sur le milieu réactionnel et un spectre RMN  $^1\text{H}$  de la solution

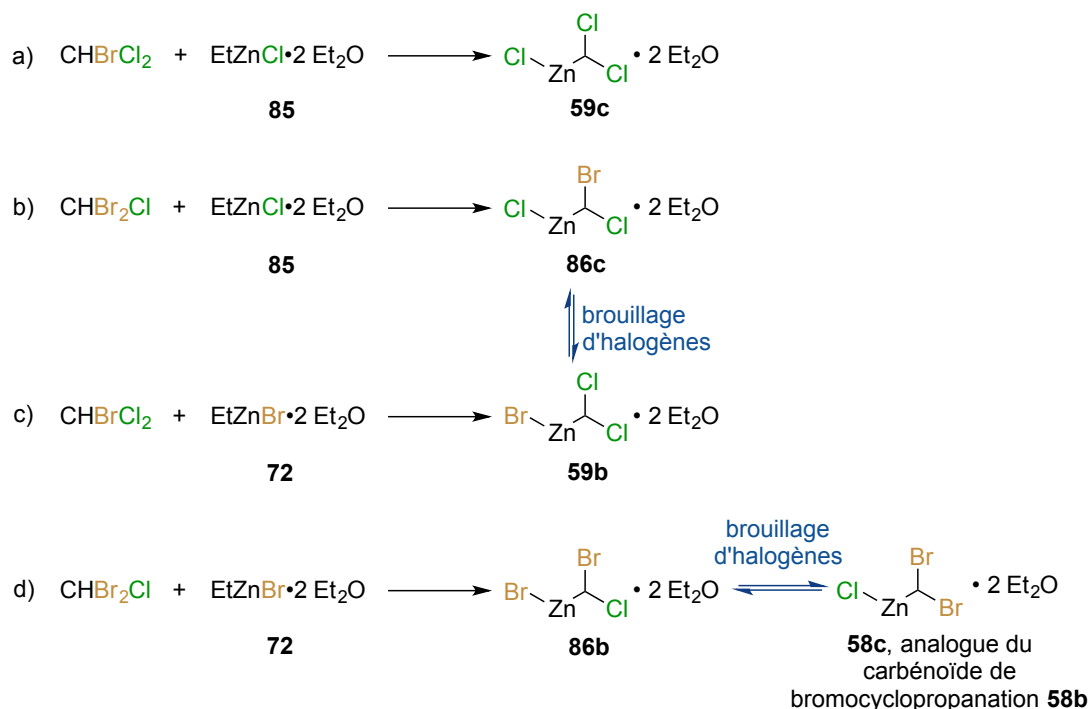
résultante a été enregistré. Le signal assigné au carbénoïde a bien disparu et a été remplacé par un singulet à 5,32 ppm, correspondant au dichlorométhane non deutéré (Figure 14).



**Figure 14.** Spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel précédent parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

Nous avons alors pensé utiliser le dibromochlorométhane, lui aussi commercialement disponible. Ce composé comportant deux atomes de brome au lieu d'un seul devrait se révéler plus réactif que le bromodichlorométhane. Sous l'action du chlorure d'éthylzinc, le carbénoïde synthétisé serait donc le chlorure de (bromochlorométhyl)zinc **86c** (Schéma 64, équation b). Une autre possibilité serait de remplacer le chlorure d'éthylzinc par le bromure correspondant. Associé au bromodichlorométhane, le bromure de (dichlorométhyl)zinc **59b** serait obtenu (Schéma 64, équation c). Enfin la dernière association possible serait le bromure d'éthylzinc avec le dibromochlorométhane, devant potentiellement former le bromure de (bromochlorométhyl)zinc **86b**, seulement différenciable du carbénoïde **86c** par son contre-ion (Schéma 64, équation d). Il est cependant à noter que ces systèmes sont bien plus complexes que ceux étudiés jusqu'à présent du fait de la présence de différents halogènes autour des carbénoïdes et des possibles échanges inter- et intramoléculaires (équilibres de Schlenk et brouillages d'halogènes).

**Schéma 64.** Différentes associations de réactifs zinciques et haloformes ainsi que les carbénoïdes théoriquement formés.



Nous avons décidé de tester ces quatre systèmes afin de pouvoir observer et tenter de comprendre les formations et équilibres de ces carbénoïdes, tout en essayant d'en trouver un pouvant éventuellement mener à une réaction de chlorocyclopropanation plus efficace que la précédente.

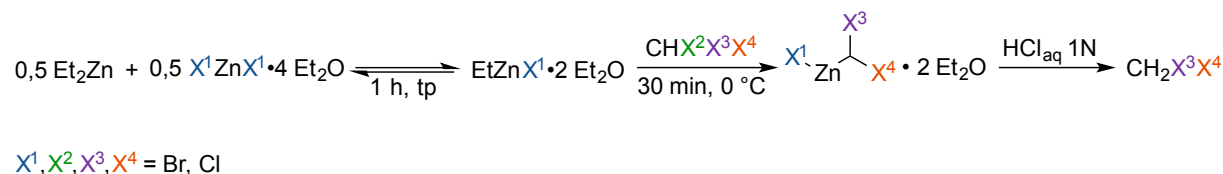
### 4.3 Étude des différents systèmes de formation des carbénoïdes hétérohalogénés

Les synthèses des composés à observer ont été menées en suivant le même protocole que précédemment (Schéma 65): les équilibres de Schlenk entre le diéthylzinc et les sels de zinc(II) ont été faits à température ambiante durant une heure dans le dichlorométhane deutéré et en présence d'une quantité connue de triphénylméthane et de deux équivalents d'éther diéthylique. Après cela, l'haloforme a été ajouté à l'aide d'une seringue et la réaction a été agitée durant 30 minutes à 0 °C, avant qu'un échantillon ne soit directement canulé dans un tube RMN séché



sous argon. Les spectres ont par la suite été enregistrés, puis le reste de la solution a été parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

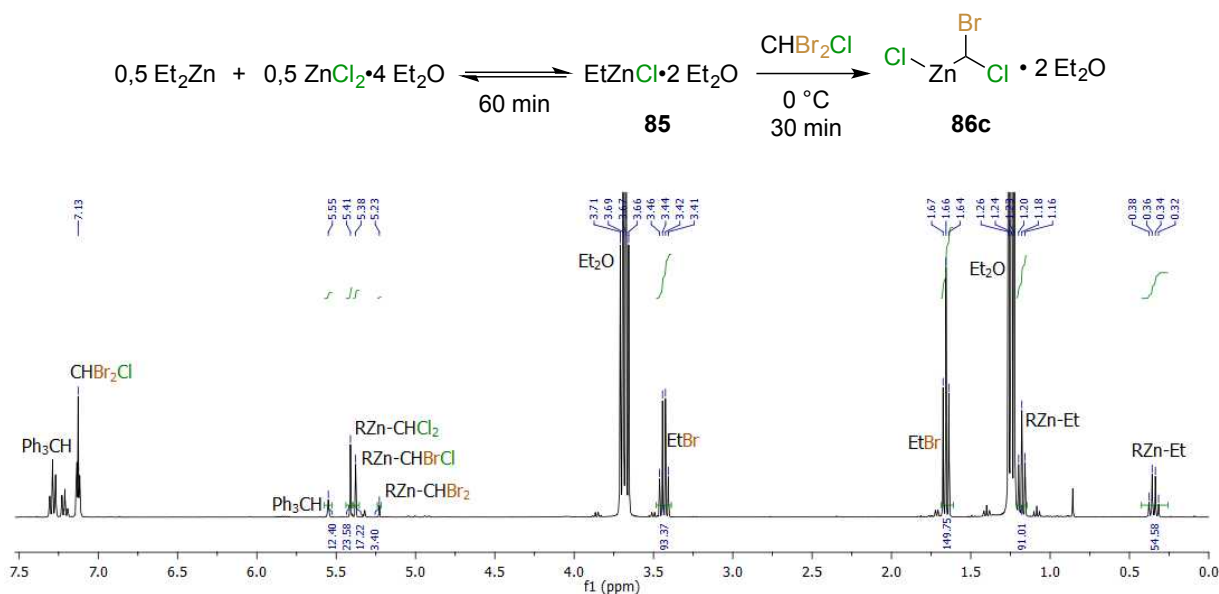
**Schéma 65.** Protocole général de formation des différents carbénoïdes.



### 4.3.1 Étude du système chlorure d'éthylzinc / dibromochlorométhane

Dans le but de former le chlorure de (bromochlorométhyl)zinc diéthérate **86c**, l'équilibre de Schlenk a été effectué entre 0,5 équivalent de chlorure de zinc(II) et 0,5 équivalent de diéthylzinc, puis le dibromochlorométhane a été ajouté (Schéma 66). Le spectre alors obtenu est représenté à la figure 15.

**Schéma 66.** Protocole de formation du carbénoïde **86c** en utilisant du chlorure de zinc(II) et du dibromochlorométhane.

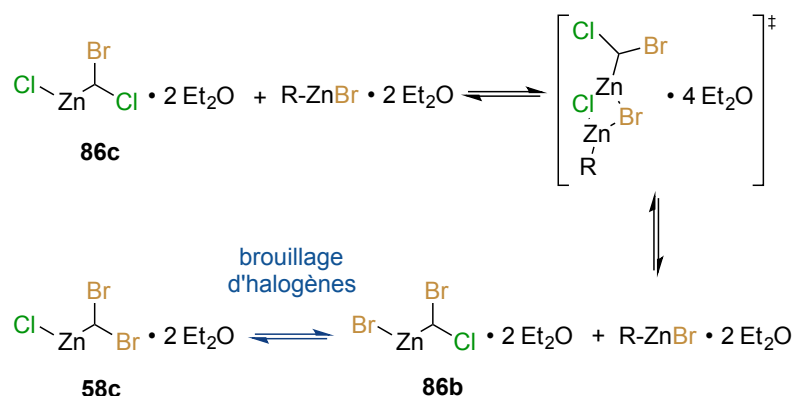


**Figure 15.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_2\text{Cl}/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré. Triphénylméthane (0,19 équiv.) utilisé comme étalon interne.



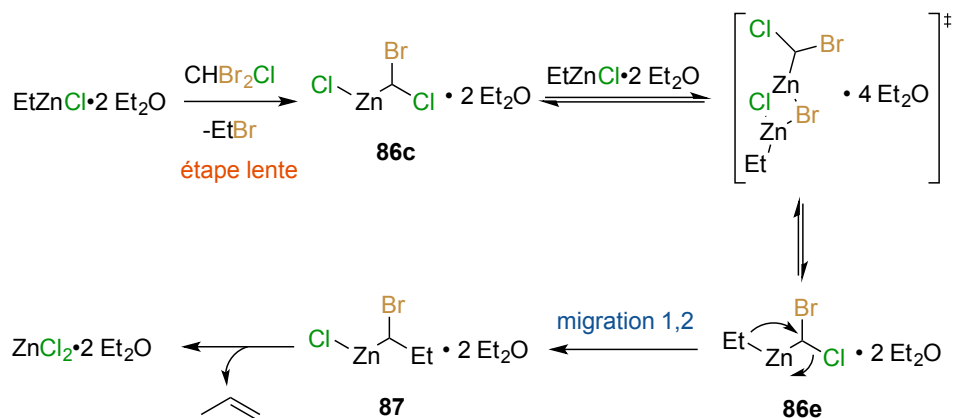
initialement par le dibromochlorométhane a donc permis un gain d'environ 15% de carbénoïde après 30 minutes de réaction.

**Schéma 67.** Mécanisme réactionnel expliquant la formation du dibromocarbénoïde **58c**.



Il est aussi possible de remarquer la présence de traces de propène sur le spectre au pied du triplet correspondant au bromoéthane, expliquant les 5% de carbénoïdes qui ne sont pas retrouvés. Cela peut être expliqué par la lenteur de la réaction entre le chlorure d'éthylzinc et le dibromochlorométhane, permettant aux carbénoïdes formés d'être en présence d'halogénures d'éthylzinc. Ces espèces peuvent alors subir un équilibre de Schlenk aboutissant à la formation de carbénoïdes de type Furukawa **86e**. Comme montré dans le chapitre 2, ce type d'éthyl(dihalométhyl)carbénoïde peut être sujet à la migration 1,2 de la chaîne éthylique afin de former un intermédiaire de type **87**, aboutissant à l'extrusion de propène (Schéma 68).

**Schéma 68.** Mécanisme réactionnel expliquant la formation de propène.

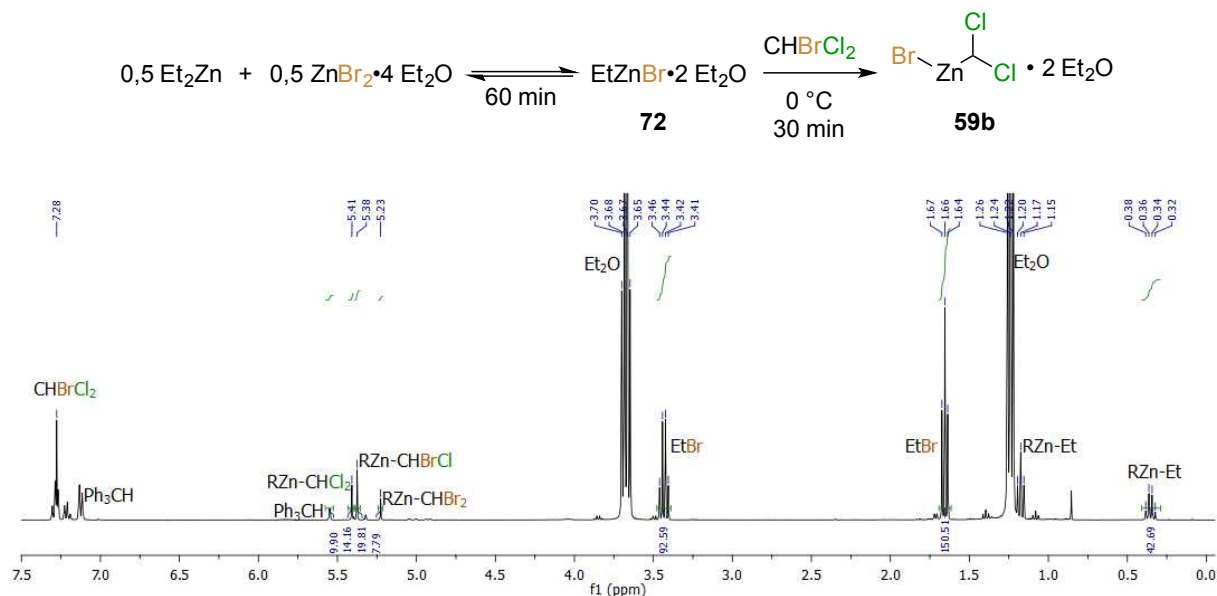


Bien que ce système de réactifs aboutisse à la formation préférentielle des dichlorocarbénoïdes **59**, les équilibres ne sont pas assez marqués pour permettre une réaction sélective de chlorocyclopropanation vis-à-vis de la réaction de bromocyclopropanation potentiellement induite par les carbénoïdes **58** et **86**. Nous avons donc décidé de poursuivre l'étude des autres systèmes.

### 4.3.2 Étude du système bromure d'éthylzinc / bromodichlorométhane

Dans le but de former le bromure de (dichlorométhyl)zinc diéthérate **59b**, l'équilibre de Schlenk a été effectué entre 0,5 équivalent de bromure de zinc(II) et 0,5 équivalent de diéthylzinc, puis le bromodichlorométhane a été ajouté (Schéma 69). Le spectre obtenu est représenté à la figure 17.

**Schéma 69.** Protocole de formation du dichlorocarbénoïde **59b** en utilisant du bromure de zinc(II) et du dibromochlorométhane.



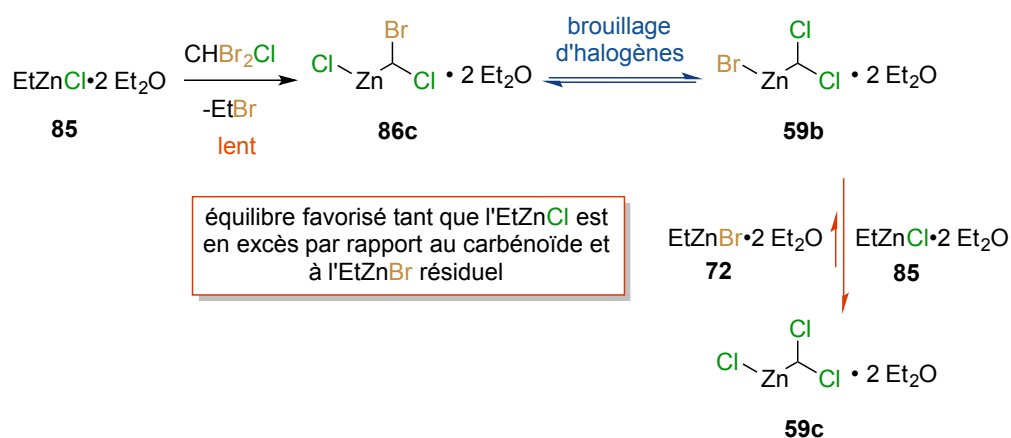
**Figure 17.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,1 équiv.) utilisé comme étalon interne.

0,2 équivalent de chaînes éthylzinc sont encore présents, signifiant là aussi une non-complétion de la réaction après 30 minutes. Le bromoéthane est quant à lui détecté à hauteur d'environ 50%, et les trois différents carbénoïdes sont ici aussi visibles avec un rendement global de près de

45%. Les ratios de ces carbénoïdes sont cependant très surprenants, les majoritaires étant les bromochlorocarbénoïdes **86**, bien que le premier formé par la réaction entre les deux réactifs soit le dichlorocarbénoïde **59b**. Dans le système précédent où le chlorure d'éthylzinc et le dibromochlorométhane étaient utilisés, l'inverse était observé : le bromochlorocarbénoïde **86c** était formé en premier, mais les dichlorocarbénoïdes **59** étaient majoritaires.

Nous pensons que cela puisse être directement lié à l'halogénure d'alkylzinc utilisé : dans le système utilisant le chlorure d'éthylzinc et le dibromochlorométhane, le premier carbénoïde formé est le bromochlorocarbénoïde **86c**. Sa formation est cependant lente, comme montré par la présence de chaînes éthylzinc restantes. Ce carbénoïde **86c** pourrait alors subir un brouillage d'halogènes pour mener au bromure de (dichlorométhyl)zinc **59b**. Après un possible équilibre de Schlenk avec le chlorure d'éthylzinc restant, du bromure d'éthylzinc **72** et le chlorure de (dichlorométhyl)zinc **59c** seraient formés. Si le chlorure d'éthylzinc est en quantité bien supérieure au carbénoïde (comme en début de réaction par exemple), cet équilibre sera déplacé vers la formation du chlorure de (dichlorométhyl)zinc **59c**, inhibant donc les équilibres inverses pouvant reformer le bromochlorocarbénoïde **86c** (Schéma 70).

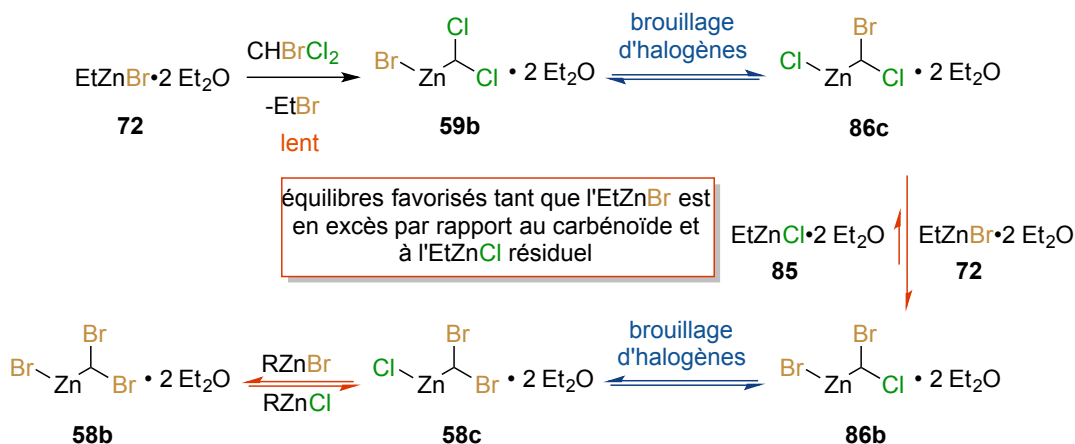
**Schéma 70.** Mécanisme de formation préférentielle du chlorure de (dichlorométhyl)zinc dans le système EtZnCl / CHBr<sub>2</sub>Cl.



Dans le cas du système actuel utilisant du bromure d'éthylzinc et du bromodichlorométhane, c'est l'inverse : le bromure de (dichlorométhyl)zinc **59b** est le premier carbénoïde formé, mais il peut subir un brouillage d'halogènes pour former le chlorure de (bromochlorométhyl)zinc **86c**. Ce dernier peut alors subir un équilibre de Schlenk avec le

bromure d'éthylzinc n'ayant pas encore réagi pour favoriser la formation du bromure de (bromochlorométhyl)zinc **86b** (Schéma 71). Ici, un autre brouillage d'halogène peut avoir lieu afin de former les chlorure et bromure de (dibromométhyl)zinc **58c** et **58b**, se traduisant par une hausse de la quantité relative de dibromocarbénoïdes, comme observé sur le spectre (Figure 17).

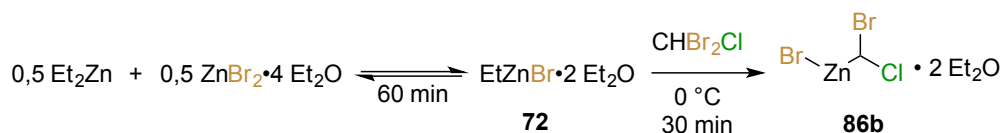
**Schéma 71.** Mécanisme de formation préférentielle d'halogénures de (bromochlorométhyl)zinc **86** dans le système EtZnBr / CHBrCl<sub>2</sub>.

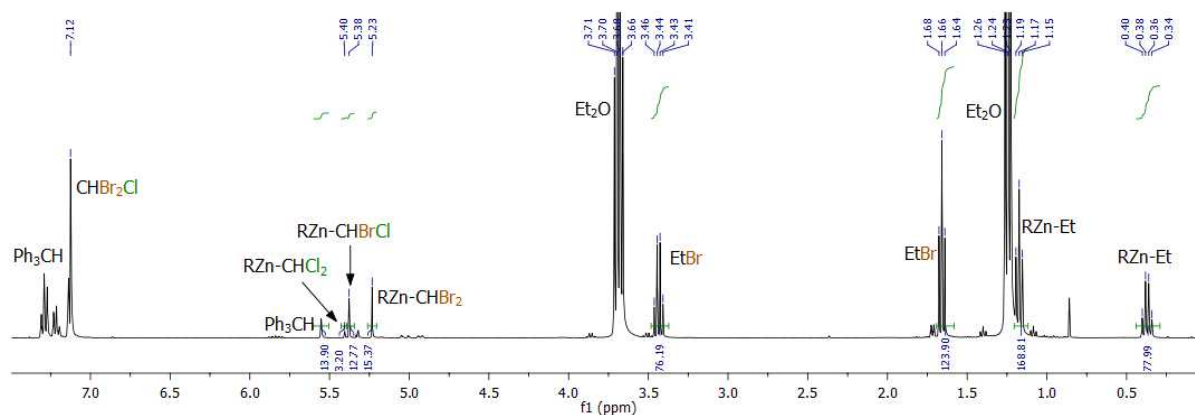


### 4.3.3 Étude du système bromure d'éthylzinc / dibromochlorométhane

Le dernier système à étudier est celui dans lequel le bromure d'éthylzinc est mis en réaction avec du dibromochlorométhane. Bien que ce mélange risque d'aboutir à une quantité encore plus importante de carbénoïdes pouvant favoriser la réaction de bromocyclopropanation dû à plus grande proportion d'atomes de brome, nous avons tout de même voulu l'étudier afin d'observer les ratios de carbénoïdes et de vérifier les hypothèses précédentes. L'équilibre de Schlenk a donc été effectué entre 0,5 équivalent de bromure de zinc(II) et 0,5 équivalent de diéthylzinc, puis le dibromochlorométhane a été ajouté (Schéma 72). Le spectre obtenu est représenté à la figure 18.

**Schéma 72.** Protocole de formation du carbénoïde **86b** en utilisant du bromure de zinc(II) et du dibromochlorométhane.

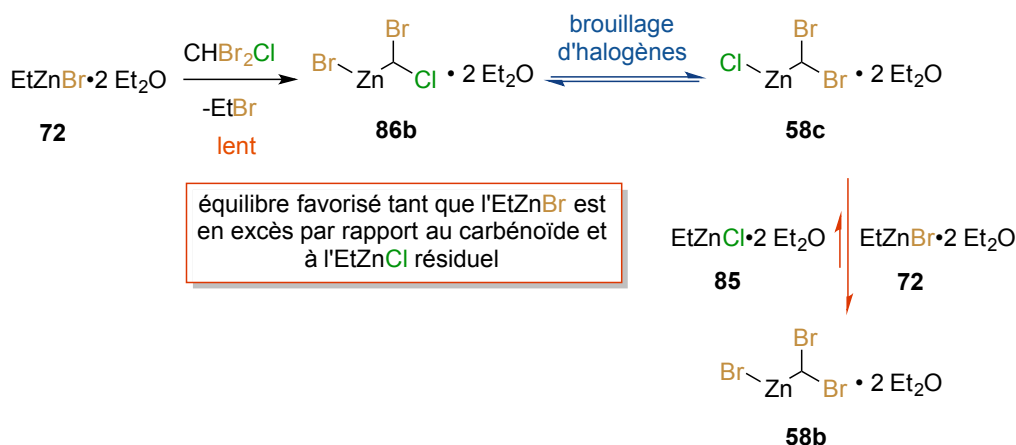




**Figure 18.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_2\text{Cl}/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,14 équiv.) utilisé comme étalon interne.

Comme pour les systèmes précédents, la réaction n'est pas complète après 30 minutes, environ 37% de chaînes éthylzinc étant toujours présentes. Environ 40% de bromoéthane est observé, et le rendement global en ce qui concerne les carbénoïdes est d'environ 30%. On peut cependant voir que dans ce cas-ci, ce sont bien les dibromocarbénoïdes **58** qui sont majoritaires à 15%, suivi des bromochlorocarbénoïdes **86** à 13%, puis enfin les dichlorocarbénoïdes **59** à 3%. Ce résultat semble être concordant avec les hypothèses mécanistiques précédentes : le premier carbénoïde formé ici serait le bromure de (bromochlorométhyl)zinc **86b**, subissant éventuellement un brouillage d'halogènes pouvant mener au chlorure de (dibromométhyl)zinc **58c**. Cette espèce peut ensuite subir un équilibre de Schlenk avec le bromure d'éthylzinc **72** toujours présent du fait de la cinétique lente de la réaction pour former le bromure de (dibromométhyl)zinc **58b** décrit au chapitre 2. En fonction de la quantité de chaque contre-ion bromure ou chlorure présent en solution, cet équilibre est plus ou moins favorable au verrouillage du dibromocarbénoïde **58c** en dibromocarbénoïde **58b** (Schéma 73).

**Schéma 73.** Mécanisme de formation préférentielle du bromure de (dibromométhyl)zinc dans le système EtZnBr / CHBr<sub>2</sub>Cl.



#### 4.3.4 Récapitulatif et considérations thermodynamiques

Dans les trois cas présentés, les ratios de carbénoïdes sont donc directement reliés à l'avancement de la réaction et donc à la quantité de chaque atome d'halogène pouvant entrer dans les différents mécanismes d'échanges inter- et intramoléculaires, qu'ils proviennent de l'halogénure d'alkylzinc ou de l'haloforme utilisé.

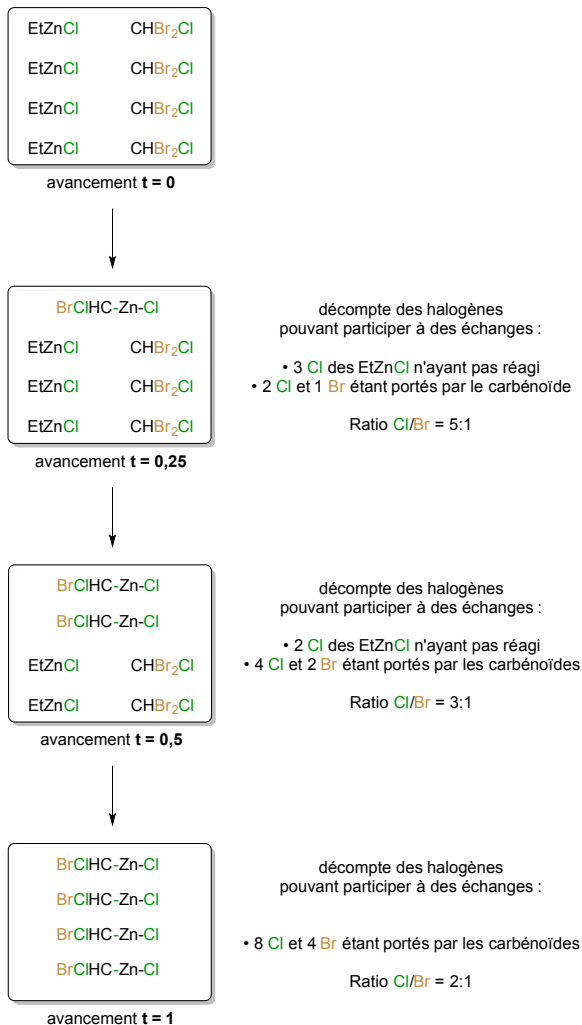
Il est cependant très important de noter que ce facteur statistique n'est pas le seul à entrer en compte, et que la force des différents liens à former et à briser ainsi que les forces d'affinités ioniques pour passer d'un réactif zincique à l'autre vont aussi jouer un rôle majeur dans la pondération de chacun des équilibres représentés. Les quantités de chaque espèce seront donc les résultantes de ces considérations thermodynamiques et de l'avancement de la réaction.

On peut donc imaginer que dans le cas des systèmes b) et c) (Schéma 64), les ratios des différents carbénoïdes seraient identiques une fois la réaction terminée, les proportions de chaque halogène étant les mêmes dans chaque carbénoïde initialement formés (Schéma 74). Les équilibres observés seraient donc seulement régis par les aspects thermodynamiques.

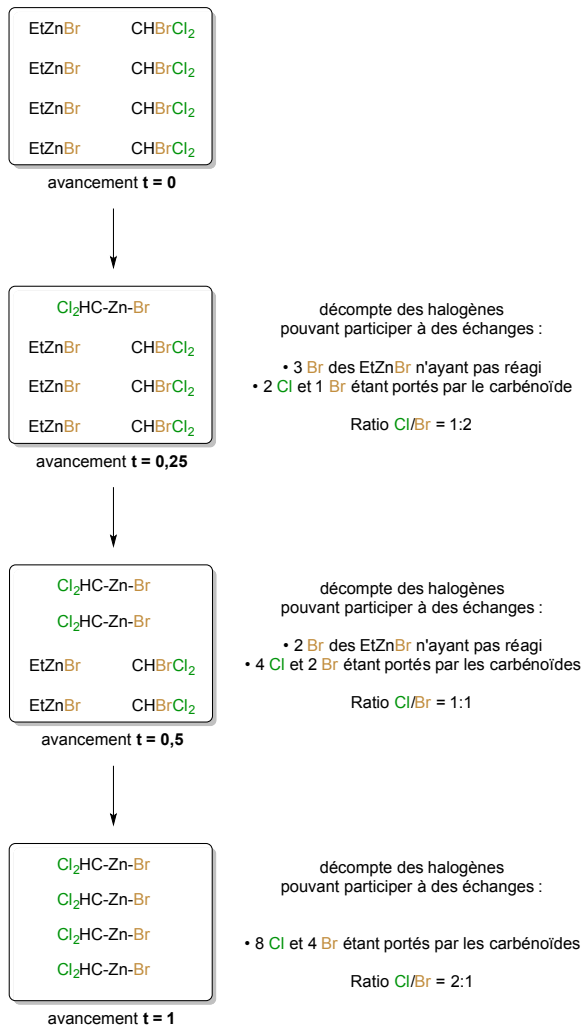


**Schéma 74.** Représentation simplifiée des ratios de carbénoïdes dans les deux systèmes selon l'avancement de la réaction.

#### Système $\text{CHBr}_2\text{Cl} + \text{EtZnCl}$



#### Système $\text{CHBrCl}_2 + \text{EtZnBr}$

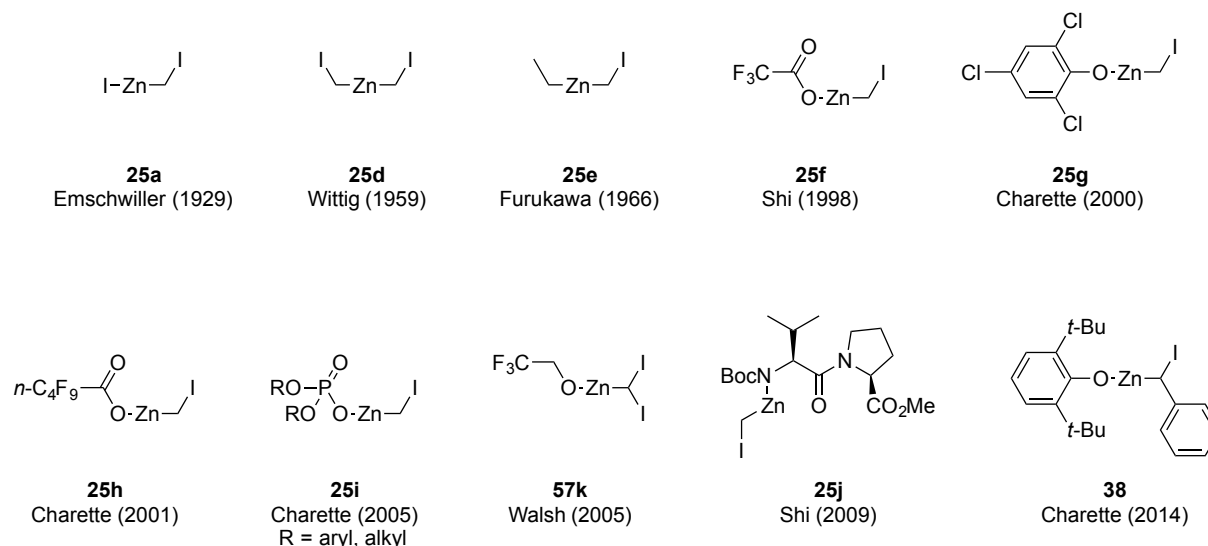


## 4.4 Utilisation du triflate de zinc(II)

Les essais de carbénoïdes réalisés jusqu'à présent démontrent l'impossibilité d'utiliser ces combinaisons de bromure ou de chlorure d'éthylzinc avec le bromodichlorométhane ou le dibromochlorométhane pour la synthèse sélective de chlorocyclopropanes, trois carbénoïdes étant présents à chaque fois. Dans l'optique de bloquer les brouillages d'halogènes et d'ainsi avoir un vrai contrôle sur la structure de notre carbénoïde, nous avons voulu remplacer son

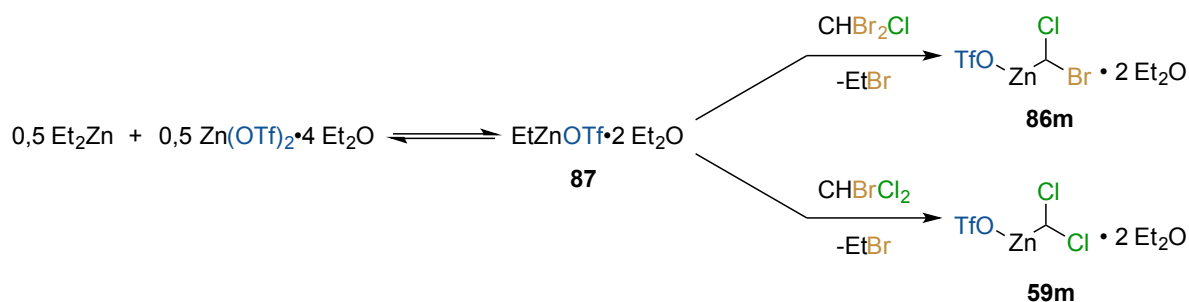
contre-ion par un élément ne pouvant pas effectuer ce transfert, nous éloignant ainsi des halogénures. Comme énoncé en introduction, de nombreux carbénoïdes portant un contre-ion atypique ont été rapportés (Schéma 75).

**Schéma 75.** Carbénoïdes portant différents contre-ions.



Tous ces types de carbénoïdes nécessitent cependant la déprotonation de l'acide conjugué du contre-ion voulu par une des chaînes du diéthylzinc. Comme pour le second jeu de condition développé pour la réaction de bromocyclopropanation (utilisant du brome moléculaire), cela reviendrait à gaspiller la moitié du réactif pyrophorique. Attachés à utiliser un sel de zinc afin de contrer ce gaspillage, et voulant en utiliser un facilement accessible, nous nous sommes tournés vers le trifluorométhanesulfonate (triflate) de zinc(II). Ce sel est en effet commercial, plus soluble que les halogénures de zinc dans le dichlorométhane, et les caractéristiques des anions triflates sont très proches des halogènes en termes d'électronégativité. Par un équilibre de Schlenk avec le diéthylzinc, le triflate d'éthylzinc **87** devrait théoriquement être obtenu. Associé au dibromochlorométhane ou au bromodichlorométhane, les deux carbénoïdes synthétisés devraient donc être le triflate de (bromochlorométhyl)zinc **86m** et le triflate de (dichlorométhyl)zinc **59m**, respectivement (Schéma 76). Nous avons décidé d'étudier les deux systèmes, pensant que le carbénoïde **86m** serait sûrement plus facile à former que son homologue **59m**, mais certainement moins sélectif envers une réaction de chlorocyclopropanation.

**Schéma 76.** Utilisation de triflate de zinc(II) pour la génération de carbénoïdes.

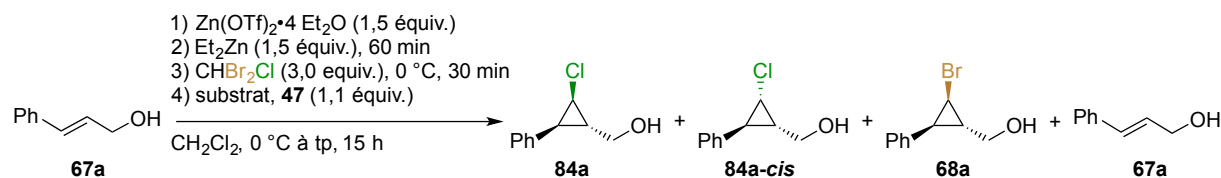


#### 4.4.1 Association du triflate d'éthylzinc au dibromochlorométhane

Afin d'évaluer cette association, les temps et températures de chaque étape ont été calqués sur les précédents essais de formation de carbénoïdes : l'étape d'équilibration de Schlenk a été faite sur une heure à température ambiante, puis la réaction a été refroidie à 0 °C à l'aide d'un bain de glace et l'haloforme a été ajouté à l'aide d'une seringue. Du fait de l'aspect hétérogène de la solution, des analyses par RMN n'ont pas été effectuées ici. Le criblage des paramètres a donc été effectué en fonction de la quantité des différents cyclopropanes obtenu en fin de réaction. L'alcool cinnamique **67a** a été choisi en tant que substrat modèle associé au ligand chiral dioxaborolane **47**. Dès notre premier essai, nous avons été ravis de constater par RMN <sup>1</sup>H une consommation quasi-complète du substrat, accompagnés de 86% du produit désiré **84a** et ce, en utilisant des quantités de réactifs de départ devant en théorie former 3,0 équivalents du carbénoïde **86m** (Tableau 9, Entrée 1). Le diastéréoisomère *cis* minoritaire **84a-cis** était quant à lui présent à hauteur d'environ 2%, illustrant la grande diastéréosélectivité de cette réaction. Le bromocyclopropane non désiré **68a** a été détecté à hauteur de 4%. Afin d'obtenir une conversion complète dans un premier temps, nous avons essayé d'étendre le temps de formation du carbénoïde à une heure au lieu de 30 minutes (Tableau 9, Entrée 2). Un résultat similaire a cependant été observé. L'augmentation de la concentration de la réaction nous a permis d'atteindre une conversion complète, mais au dépend de la chimiosélectivité, la quantité de bromocyclopropane **68a** observé ayant doublé (Tableau 9, Entrée 3). De manière antagoniste, la dilution par deux du milieu réactionnel donna une réaction incomplète avec seulement 51% de produit désiré observé et 38% de produit de départ (Tableau 9, Entrée 4). Enfin, ajouter le mélange substrat **67a**/dioxaborolane **47** à -42 °C au lieu de 0 °C nous a permis d'atteindre une

conversion complète, mais n'a pas permis de diminuer la quantité de bromocyclopropane observée (Tableau 9, Entrée 5).

**Tableau 9.** Criblage de conditions pour la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique en utilisant le bromochlorocarbénoïde **86m** postulé.



Entrée	Changements apportés aux conditions initiales <sup>a</sup>	Rdt 84a (%) <sup>b</sup>	Rdt 84a-cis (%) <sup>b</sup>	Rdt 68a (%) <sup>b</sup>	Récup. 67a (%) <sup>b</sup>
1	-	86	2	4	3
2	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 1 h	86	2	5	1
3	Conc. carbénoïde *2	87	2	10	0
4	Conc. carbénoïde /2	51	n.d.	4	38
5	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 1 h Temp. add. substrat <sup>d</sup> : - 42 °C	84	3	4	0

<sup>a</sup>Conditions décrites sur l'équation. <sup>b</sup>Déterminés par RMN  $^1\text{H}$  sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne. <sup>c</sup>Temps de l'étape 3. <sup>d</sup>Température d'addition du mélange substrat/dioxaborolane, étape 4.

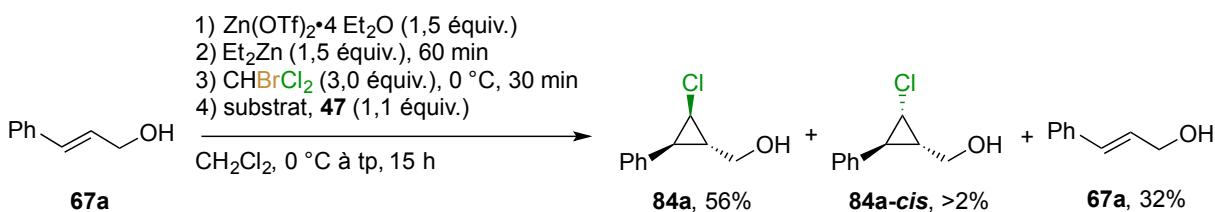
Dans le but d'avoir une réaction complète et de possiblement minimiser la formation du bromocyclopropane, nous aurions pu essayer de laisser la réaction à basse température jusqu'au moment du parachèvement. Cela aurait cependant nécessité d'utiliser un cryostat sur toute une nuit comme dans la méthode précédente. Notre but étant l'amélioration de cette réaction et de

la facilité de sa mise en place, nous avons préféré arrêter l'étude de ce système afin de nous intéresser à celui utilisant le bromodichlorométhane comme haloforme de départ.

#### 4.4.2 Association du triflate d'éthylzinc au bromodichlorométhane

Le carbénoïde obtenu par l'action du triflate d'éthylzinc sur le bromodichlorométhane devrait nous donner accès au dichlorocarbénoïde **59m**. Ce dernier devrait alors être sélectif envers une réaction de chlorocyclopropanation, aucun autre atome d'halogène n'étant présent sur l'atome de carbone. Comme pour le système précédent, nous avons décidé de directement optimiser la réaction de chlorocyclopropanation sans essayer d'observer la formation du carbénoïde. Les conditions initiales pour l'optimisation de cette réaction sont là aussi identiques aux précédentes afin d'avoir un point de comparaison. En utilisant ces conditions, nous avons pu observer par RMN  $^1\text{H}$  56% du produit désiré **84a**, accompagné de traces du diastéréoisomère *cis* **84a-cis** et de 32% de produit de départ **67a** restant (Schéma 77).

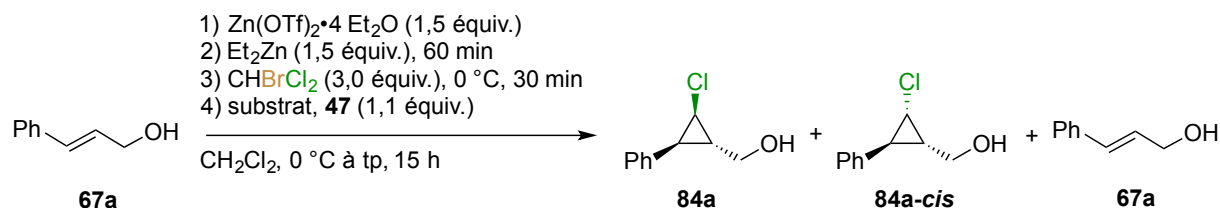
**Schéma 77.** Premier essai de chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique **67a** utilisant le triflate de (dichlorométhyl)zinc **59m**.



Malgré cette conversion plus faible que dans le système précédent dans les mêmes conditions (Tableau 9, Entrée 1), ce résultat nous indique que le carbénoïde désiré est bien formé et réactif. Doubler le temps de formation du carbénoïde nous a permis d'augmenter sensiblement le rendement observé jusqu'à 75% (Tableau 10, Entrée 1). Doubler la concentration en plus de ce temps de formation nous a permis d'observer près de 80% du produit désiré, mais la réaction était là encore incomplète (Tableau 10, Entrée 2). Sans surprise, diluer la formation du carbénoïde a eu un effet néfaste, même après une heure de formation (Tableau 10, Entrée 3). Augmenter ce temps de formation à deux heures sans modifier la concentration de la réaction

nous a enfin permis d'observer un rendement similaire aux essais précédents (Tableau 10, Entrée 4).

**Tableau 10.** Criblage de conditions pour la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique en utilisant le dichlorocarbénoïde **59m** postulé.



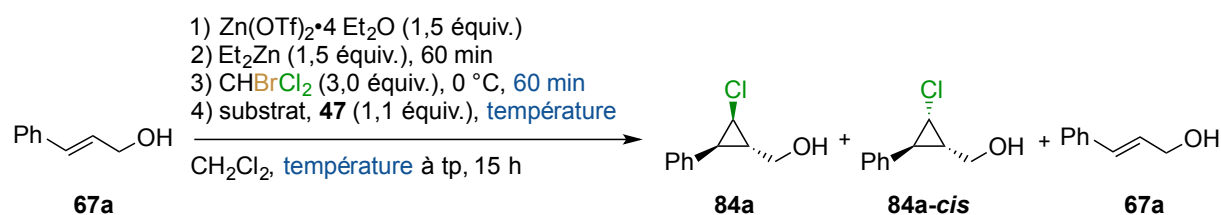
Entrée	Changements apportés aux conditions initiales <sup>a</sup>	Rdt <b>84a</b> (%) <sup>b</sup>	Rdt <b>84a-cis</b> (%) <sup>b</sup>	Récup. <b>67a</b> (%) <sup>b</sup>
1	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 1 h	75	3	0
2	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 1 h Conc. carbénoïde *2	78	2	6
3	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 1 h Conc. carbénoïde /2	27	1	61
4	Formation carbénoïde <sup>c</sup> : 2 h	72	2	15

<sup>a</sup>Conditions décrites sur l'équation. <sup>b</sup>Déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne. <sup>c</sup>Temps de l'étape 3. <sup>d</sup>Température du milieu réactionnel lors de l'addition du mélange substrat/dioxaborolane, étape 4.

Il est possible de remarquer sur ce tableau qu'il y a une perte de matière dans la plupart des entrées. Afin de ralentir une réaction de dégradation potentielle du substrat ou du produit désiré, nous avons décidé de faire varier la température d'ajout du substrat. Ainsi, canuler la solution contenant le substrat et l'auxiliaire chiral à -15 °C une heure après l'addition de l'haloforme (Tableau 11, Entrée 1) n'a pas apporté de changement vis-à-vis de l'addition à 0 °C (Tableau 10, Entrée 1). Dans le cas où la réaction est laissée dans le bain à -15 °C après cette addition, on

peut remarquer une hausse de la quantité de matière totale récupérée malgré une diminution de rendement en produit désiré (Tableau 11, Entrée 2). Cela semblerait donc bien indiquer que le carbénoïde provoque la dégradation du substrat selon un chemin réactionnel compétitif à celui de la réaction de chlorocyclopropanation. Le rendement plus bas signifie quant à lui une baisse de la cinétique de la réaction de chlorocyclopropanation, permettant possiblement au carbénoïde de se dégrader. Abaisser la température d'addition du mélange substrat/dioxaborolane à -42 °C semble aussi confirmer cette hypothèse, près de 90% de la quantité de matière introduite initialement étant récupérée, avec un rendement de 83% du composé désiré **84a** observé quand la réaction est sortie du bain juste après l'addition du substrat (Tableau 11, Entrées 3 et 4). Enfin, la même étude avec une température de -78 °C a démontré une tendance similaire, avec 96% de la quantité de matière initiale retrouvée en fin de réaction (Tableau 11, Entrée 5).

**Tableau 11.** Criblage de la température d'ajout du substrat et du mode de remontée en température.



Entrée	Température add. substrat (°C) <sup>a</sup>	Remontée en température <sup>b</sup>	Rdt <b>84a</b> (%) <sup>c</sup>	Rdt <b>84a-cis</b> (%) <sup>c</sup>	Récup. <b>67a</b> (%) <sup>c</sup>
1	-15	Sorti du bain	75	3	0
2	-15	Laissée dans le bain	70	2	20
3	-42	Sorti du bain	83	3	3
4	-42	Laissée dans le bain	70	1	20
5	-78	Sorti du bain	83	3	10

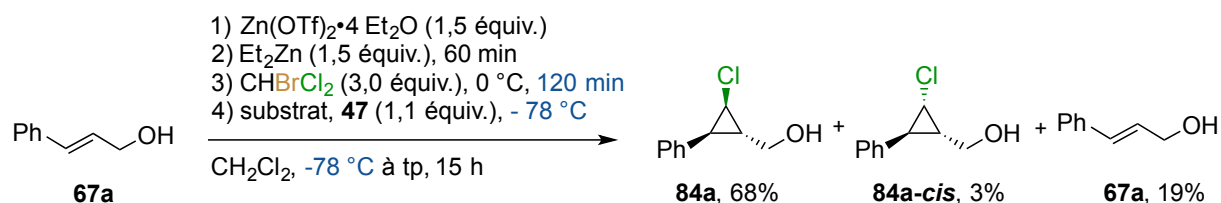
<sup>a</sup>Température du mélange réactionnel lors de l'ajout de la solution substrat/dioxaborolane.

<sup>b</sup>Mode de remontée en température après addition de la solution substrat/dioxaborolane.

<sup>c</sup>Déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne.

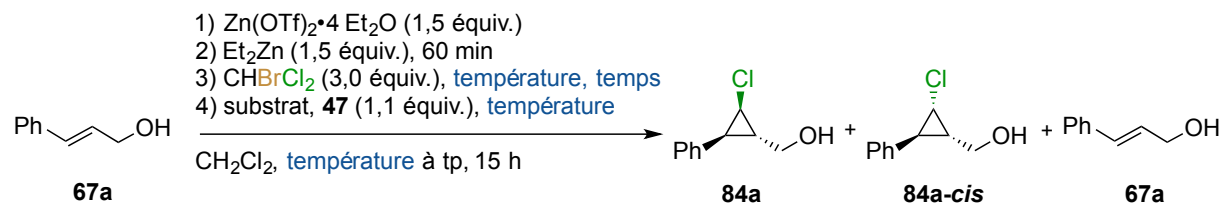
Afin de pousser la réaction jusqu'à complétion, nous avons alors essayé d'augmenter la durée de l'étape de formation du carbénoïde à 2 heures à 0 °C en gardant la température d'ajout du substrat à -78 °C. Nous avons alors pu remarquer une baisse nette du rendement observé, pouvant signifier une dégradation du carbénoïde à cette température (Schéma 78).

**Schéma 78.** Tentative de chlorocyclopropanation avec un temps de formation de carbénoïde de 2 heures à 0 °C.



Nous avons alors décidé d'effectuer cette étape à la même température que l'addition du substrat. Former le carbénoïde à -78 °C durant 1 heure nous a permis d'observer une conversion du substrat plus faible (Tableau 12, Entrée 1), signifiant que cette étape puisse être relativement lente à cette température. Augmenter graduellement le temps y étant alloué nous a ainsi permis de voir que 3 heures de formation du carbénoïde sont nécessaires à -78 °C dans le but de pousser la réaction de chlorocyclopropanation à complétion. Afin de réduire ce délai, nous avons entrepris la même étude à -42 °C, température à laquelle 2 heures sont requises au lieu de 3. Le composé désiré **84a** a ainsi été obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité similaires à ceux des essais précédents (Tableau 12, Entrées 4 et 5).

**Tableau 12.** Criblage de la température et du temps de formation du carbénoïde **59m** postulé.





Entrée	Température (°C) <sup>a</sup>	Temps de formation carbénoïde (min) <sup>b,c</sup>	Rdt 84a (%) <sup>d</sup>	Rdt 84a- <i>cis</i> (%) <sup>d</sup>	Récup. 67a (%) <sup>d</sup>
1	-78	60	67	3	20
2	-78	120	86	4	3
3	-78	180	88	4	0
4	-42	60	76	3	12
5 <sup>e</sup>	-42	120	87	3	0

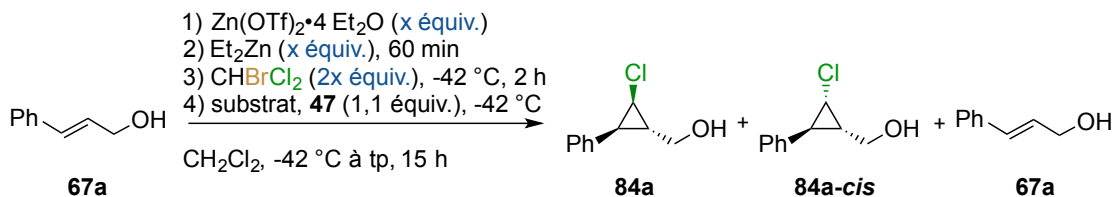
<sup>a</sup>Température du mélange réactionnel lors de l'ajout de l'haloforme et de la solution substrat/dioxaborolane. <sup>b</sup>Temps de formation du carbénoïde, étape 3. Réalisé à la température indiquée. <sup>c</sup>Réaction sorti du bain une fois l'ajout de la solution substrat/dioxaborolane terminée.

<sup>d</sup>Déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne.

<sup>e</sup>Conditions choisies pour la suite de l'étude.

Ces conditions en main, nous avons décidé de vérifier le nombre d'équivalents nécessaires à la réaction de chlorocyclopropanation. L'introduction de quantités de réactifs devant mener à l'obtention de 2,4 et 2,6 équivalents de carbénoïde (Tableau 13, Entrées 1 et 2) ont montré des réactions non complètes, des traces de produit de départ étant visibles. Lors de l'utilisation de quantités devant mener à la formation de 2,8 équivalents de carbénoïdes, une conversion totale a été observée (Tableau 13, Entrée 3), mais le rendement du produit désiré a diminué de 6% par rapport aux conditions initiales ayant été répétées (Tableau 13, Entrée 4). Nous avons donc décidé de conserver ces dernières pour la suite.

**Tableau 13.** Criblage du nombre d'équivalents requis de chaque réactif.

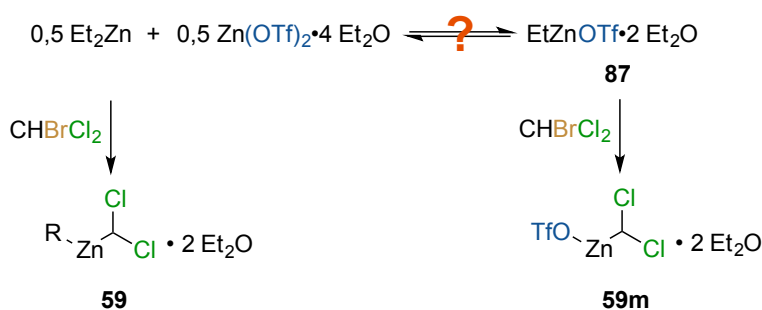


Entrée	x (équiv.)	Rdt 84a (%) <sup>a</sup>	Rdt 84a- <i>cis</i> (%) <sup>a</sup>	Récup. 67a (%) <sup>a</sup>
1	1,2	78	6	3
2	1,3	80	9	traces
3	1,4	82	4	0
4 <sup>b</sup>	1,5	88	3	0

<sup>a</sup>Déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne. <sup>b</sup>Conditions choisies pour la suite de l'étude.

Nous avons ensuite voulu vérifier si le triflate de zinc ainsi que l'éther diéthylique étaient nécessaires à la réaction. En effet, nous avons assumé que le triflate de zinc se comporterait comme les halogénures de zinc utilisés auparavant. Il serait cependant possible que l'équilibre de Schlenk entre ce sel et le diéthylzinc défavorise la formation de triflate d'éthylzinc **87**, et le diéthylzinc pourrait ainsi réagir seul avec l'haloforme pour former différents carbénoïdes (Schéma 79).

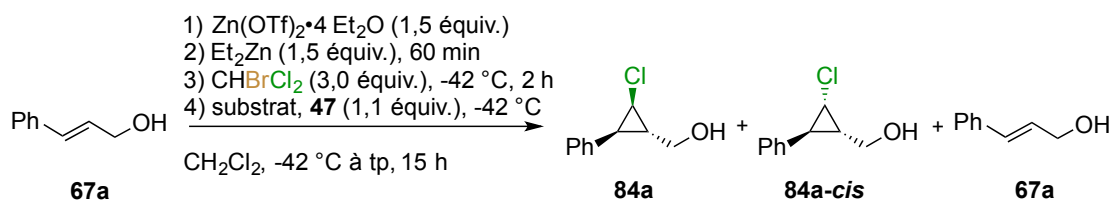
**Schéma 79.** Équilibre de Schlenk entre le triflate de zinc(II) et le diéthylzinc.



Nous avons donc répété notre réaction optimisée en supprimant ces composés l'un après l'autre (Tableau 14, Entrées 1 et 2). Nous avons aussi modifié le temps de l'équilibre de Schlenk sur ces conditions afin de voir son influence. Nous avons pu constater que tous les réactifs introduits sont nécessaires, la réaction ne dépassant pas les 10% de rendement sans triflate de zinc(II) et

ne donnant aucun produit sans éther diéthylique. La durée de l'équilibration de Schlenk influe quant à elle peu sur les rendements observés (Tableau 14, Entrées 3 et 4). Nous avons cependant décidé de laisser ce paramètre à une heure, les particules de triflates de zinc(II) pouvant être de tailles différentes d'un pot à l'autre.

**Tableau 14.** Réactions contrôles.



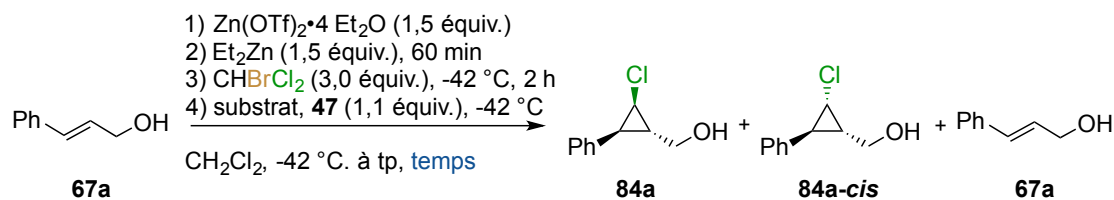
Entrée	Modifications apportées <sup>a</sup>	Rdt 84a (%) <sup>b</sup>	Rdt 84a-cis (%) <sup>b</sup>	Récup. 67a (%) <sup>b</sup>
1	Sans $\text{Zn}(\text{OTf})_2$	10	0	72
2	Sans $\text{Et}_2\text{O}$	0	0	92
3 <sup>c</sup>	Temps du Schlenk : 10 min.	85	6	0
4 <sup>c</sup>	Temps du Schlenk : 30 min.	88	4	0

<sup>a</sup>Modifications apportées aux conditions optimisées décrites sur l'équation.

<sup>b</sup>Déterminés par RMN  $^1\text{H}$  sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne. <sup>c</sup>Modification apportée à l'étape 2, temps d'attente après l'addition du diéthylzinc.

Finalement, nous avons décidé de vérifier le temps nécessaire à la complétion de la réaction de chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique. Nous avons été surpris de constater une conversion de plus de 70% après seulement 10 minutes de réaction (Tableau 15, entrée 1). Après 5 heures cependant, des traces de substrat sont encore visibles. Qui plus est, quelques irrégularités de tendances sont visibles sur ces entrées, et il a été observé que ces conversions peuvent varier dépendamment de la source de triflate de zinc utilisé. Pour ces raisons, nous avons décidé de laisser le temps de réaction fixé à 15 heures pour l'étude de l'étendue réactionnelle.

**Tableau 15.** Criblage du temps de réaction.



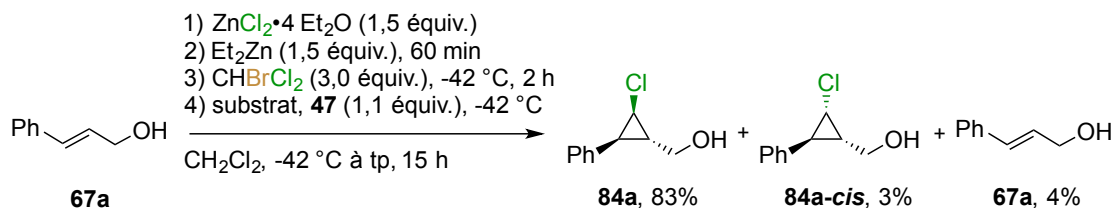
Entrée	Temps <sup>a</sup>	Rdt 84a (%) <sup>b</sup>	Rdt 84a-cis (%) <sup>b</sup>	Récup. 67a (%) <sup>b</sup>
1	10 min	70	3	18
2	30 min	86	3	4
3	1 h	84	3	6
4	3 h	81	5	2
5	5 h	88	3	2

<sup>a</sup>Temps de réaction après ajout de la solution substrat/dioxaborolane et retrait du bain froid. <sup>b</sup>Déterminés par RMN  $^1\text{H}$  sur le brut réactionnel, triphénylméthane utilisé comme étalon interne.

Malgré nos efforts, nous avons vu que l'étape de formation du carbénoïde nécessite un temps relativement long de deux heures. Dans le premier système étudié utilisant le chlorure d'éthylzinc et le bromodichlorométhane dans le but de former le chlorure de (dichlorométhyl)zinc **59c**, nous avons observé une faible conversion, avec seulement 30% du carbénoïde formé en trente minutes. À cause de cela, nous nous étions éloignés de ces conditions. Afin de voir si toute l'optimisation menée depuis ce moment était vraiment utile, nous avons décidé d'essayer la réaction de chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique en utilisant ce carbénoïde **59c**, mais en lui laissant deux heures de formation comme dans les conditions optimisées avec le triflate de zinc(II). Après quinze heures de réaction, il nous a été

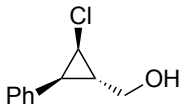
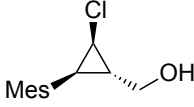
possible d'observer un rendement légèrement plus faible de 83% par RMN, accompagné de 4% de produit de départ (Schéma 80).

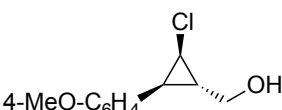
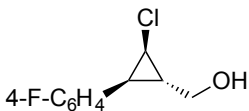
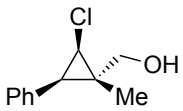
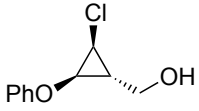
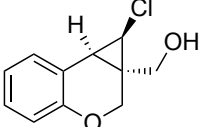
**Schéma 80.** Chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique utilisant du chlorure de zinc(II) dans les conditions optimisées.



Nos conditions optimisées utilisant le triflate de zinc(II) donnant des résultats légèrement meilleurs, nous avons décidé de réaliser une courte analyse de l'étendue réactionnelle de cette réaction (Tableau 16). Lors de cette étude, il a par ailleurs été remarqué que l'immersion de la réaction dans un bain à  $0^\circ\text{C}$  juste après le retrait du bain à  $-42^\circ\text{C}$  permettait une meilleure répétabilité des résultats.

**Tableau 16.** Étendue réactionnelle de la réaction de chlorocyclopropanation.

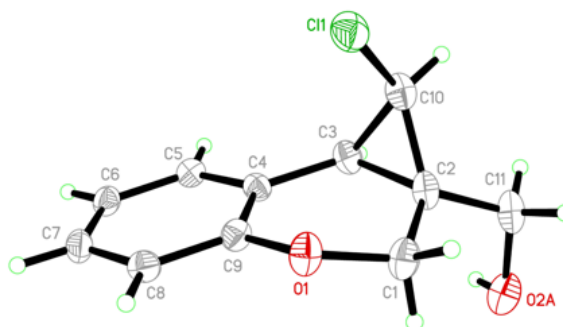
<p>             1) <math>\text{Zn}(\text{OTf})_2</math> (1,5 équiv.)  <math>\text{Et}_2\text{O}</math> (6,0 équiv.)              2) <math>\text{Et}_2\text{Zn}</math> (1,5 équiv.), 60 min              3) <math>\text{CHBrCl}_2</math> (3,0 équiv.) <math>-42^\circ\text{C}</math>, 2 h              4) substrat, <b>47</b> (1,1 équiv.)           </p>				
$\text{R}^2\text{C}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^1)\text{CH}_2\text{OH}$ <b>67xx</b>	$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -42^\circ\text{C à } 0^\circ\text{C à tp, 15 h}]{}$	$\text{R}^3\text{C}(\text{Cl})\text{CH}(\text{R}^1)\text{CH}_2\text{OH}$ <b>84xx</b>		
Entrée	Produit	rdt (%) <sup>a</sup>	rd <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	 <b>84a</b>	85	> 20 : 1	90
2	 <b>84d</b>	70	> 20 : 1	94

3	 <b>84e</b>	84	15 :1	86
4	 <b>84g</b>	86	> 20 :1	93
5	 <b>84q</b>	80	>20 :1	86
6	 <b>84r</b>	80	>20 :1	94
7	 <b>84s</b>	61 (70) <sup>d</sup>	>20 :1	83

<sup>a</sup>Rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire pur. <sup>b</sup>Déterminé par RMN <sup>1</sup>H sur le brut réactionnel. <sup>c</sup>Déterminé par SFC sur colonne chirale. <sup>d</sup>Rendement RMN <sup>1</sup>H entre parenthèses.

Le produit **84a** issu de la chlorocyclopropanation de l'alcool cinnamique a été isolé avec un rendement de 85% et démontrant un excès énantiomérique de 90% *ee* (Entrée 1). L'introduction d'un groupement électro-donneur *p*-methoxy- sur le cycle aromatique ne change pas le rendement de la réaction, mais diminue sa diastéréosélectivité et son énantiosélectivité (Entrée 3). À l'inverse, l'introduction d'un atome de fluor électroattracteur rétabli la diastéréosélectivité et augmente l'énantiosélectivité (Entrée 3). Nous pensons que cela puisse provenir de l'appauvrissement de la double liaison, la rendant moins réactive et ralentissant donc la réaction

de chlorocyclopropanation. Ce ralentissement peut avoir pour conséquence un meilleur réarrangement spatial des partenaires de réaction selon l'induction de l'auxiliaire chiral dioxaborolane **47**. En ce qui concerne les substituants plus volumineux, le remplacement du substituant phényle par un groupement mésityl (Entrée 2) ou l'emploi d'un substrat trisubstitué (Entrée 5) induit une baisse de rendement. Il a aussi été possible d'effectuer cette réaction de chlorocyclopropanation sur un éther d'énol aromatique, permettant d'accéder à l'éther **84r** (Entrée 6). Enfin, nous avons montré qu'il était possible d'effectuer la cyclopropanation d'un hétérocycle avec un bon rendement, même si l'excès énantiomérique du produit **84s** obtenu est faible (Entrée 7). La stéréochimie relative de ce composé a été élucidée par diffraction des rayons X (Figure 19).



**Figure 19.** Structure cristallographique du composé **84s**. Ellipsoïdes représentées à 50% de probabilité.

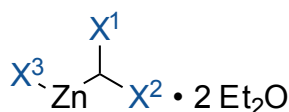
## 4.6 Récapitulatif et conclusion du chapitre

Durant les études discutées dans ce chapitre, nous avons essayé d'adapter la stratégie des travaux précédents afin de développer une réaction de chlorocyclopropanation plus efficace et économique que celle décrite précédemment, tout en tirant profit d'haloformes commercialement disponibles. Malheureusement, l'association du diéthylzinc au chlorure de zinc et au bromodichlorométhane n'a initialement mené qu'à une faible quantité de carbénoïde. Les essais de remplacement du bromodichlorométhane par le dibromochlorométhane ou du chlorure d'éthylzinc par le bromure correspondant nous ont montré des systèmes très complexes

où chaque halogène semblait pouvoir naviguer à sa guise entre le carbone et le zinc du carbénoïde initialement formé. L'utilisation de triflate de zinc(II) nous a par la suite permis de bloquer ces échanges intramoléculaires, et l'association de ce sel avec le bromodichlorométhane nous a permis de développer une réaction de chlorocyclopropanation suivant la stratégie définie.

En ce qui concerne les carbénoïdes, deux de plus ont pu être caractérisés (Tableau 17, Entrées 3 et 4). On peut voir que le carbénoïde **59c** portant deux chlores est le plus déblindé à la fois en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , coïncidant avec l'électronégativité plus élevée de ses substituants. Les signaux des bromochlorocarbénoïdes **86** se positionnent quant à eux entre ceux du dichlorocarbénoïde **59c** et du dibromocarbénoïde **58b**, coïncidant une fois de plus avec l'électronégativité totale de leurs substituants respectifs.

**Tableau 17.** Récapitulatif des carbénoïdes caractérisés.



Entrée	Carbénoïde	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Déplacement $^1\text{H}$ (ppm) <sup>a</sup>	Déplacement $^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>a,b</sup>
1	<b>58b</b>	Br	Br	Br	5,22	37,9
2	<b>57a</b>	I	I	I	4,21	-35,8
3	<b>59c</b>	Cl	Cl	Cl	5,41	66,3
4	<b>86</b>	Cl	Br	Br/Cl	5,38	53,2

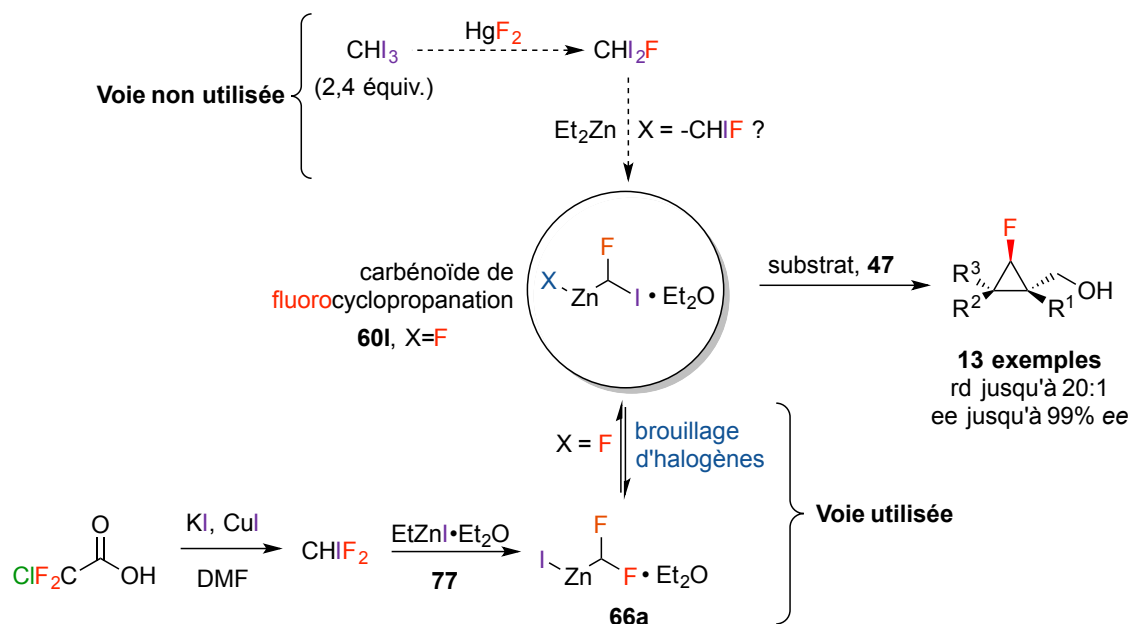
<sup>a</sup>CHDCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique. <sup>b</sup>Corrélié avec le déplacement chimique  $^1\text{H}$  par expériences HSQC.



## Chapitre 5. Étude des brouillages d'halogènes sur les carbénoïdes de zinc

Le chapitre précédent nous a montré qu'il existe une grande complexité dans la structure des carbénoïdes de zinc substitués par différents halogènes, menant à l'obtention de mélanges de différentes espèces obtenues par brouillages halogéniques. Dans le but d'empêcher ces échanges, nous avons modifié le contre-ion du carbénoïde utilisé, afin de développer une méthode sélective de chlorocyclopropanation. Ce n'est cependant pas la première fois que notre groupe est confronté à ces brouillages : lors de la mise au point de la réaction énantiosélective de fluorocyclopropanation, Louis-Philippe Beaulieu a décidé de tirer parti de cet échange afin de synthétiser le fluorure de (iodofluorométhyl)zinc à partir de difluoriodométhane. Grâce à cela, la synthèse du précurseur fluorodiiodométhane normalement requis et dont la synthèse emploie des réactifs toxiques a pu être évitée (Schéma 81).<sup>75</sup>

**Schéma 81.** Méthodologie de fluorocyclopropanation précédemment développée par notre groupe.



Il est intéressant de voir que dépendamment du cas de figure, l'utilisation ou le blocage de tels brouillages peuvent donc mener au développement de méthodes synthétiques. Ces échanges

sont cependant peu étudiés, et les raisons pour lesquelles ces procédés se font restent incertaines. Afin d’y apporter une rationalisation, nous avons décidé d’entreprendre des études par RMN de différents carbénoïdes. Dans un premier temps, nous avons décidé de nous intéresser aux carbénoïdes monohalogénés de type Simmons-Smith généralement utilisés pour la synthèse de cyclopropanes non halogénés, puisque ceux-ci sont des systèmes plus simples que les carbénoïdes d’halocyclopropanations.

## 5.1 Étude de dihydrocarbénoïdes de type Simmons-Smith

Les systèmes qui seront étudiés tout au long de cette partie sont représentés dans le tableau 18, accompagnés des réactifs nécessaires à leurs formations.

**Tableau 18.** Carbénoïdes monohalogénés étudiés et réactifs utilisés pour leurs formations.

Entrée	Halogénure d’éthylzinc	Dihalométhane	Carbénoïde initialement obtenu <sup>a,b</sup>
1	EtZnI•2Et <sub>2</sub> O <b>77</b>	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	IZn-CH <sub>2</sub> I <b>25a</b>
2		CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ou CH <sub>2</sub> IBr	IZn-CH <sub>2</sub> Br <b>31a</b>
3		CH <sub>2</sub> ICl	IZn-CH <sub>2</sub> Cl <b>30a</b>
4	EtZnBr•2Et <sub>2</sub> O <b>72</b>	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	BrZn-CH <sub>2</sub> I <b>25b</b>
5		CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ou CH <sub>2</sub> IBr	BrZn-CH <sub>2</sub> Br <b>31b</b>
6		CH <sub>2</sub> ICl	BrZn-CH <sub>2</sub> Cl <b>30b</b>
7	EtZnCl•2Et <sub>2</sub> O <b>85</b>	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	ClZn-CH <sub>2</sub> I <b>25c</b>
8		CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ou CH <sub>2</sub> IBr	ClZn-CH <sub>2</sub> Br <b>31c</b>
9		CH <sub>2</sub> ICl	ClZn-CH <sub>2</sub> Cl <b>30c</b>

<sup>a</sup>Carbénoïdes formés initialement, avant brouillages éventuels. <sup>b</sup>Éther diéthylique non représenté à des fins de clarté.

Afin d’avoir des références en vue d’assigner les carbénoïdes observés tout au long de ces études, nous avons voulu synthétiser dans un premier temps les carbénoïdes dont le brouillage n’amène aucun changement à leurs structures, à savoir l’iodure d’(iodométhyl)zinc **25a**

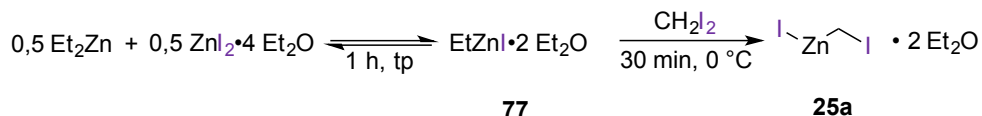
(Tableau 18, Entrée 1), le bromure de (bromométhyl)zinc **31b** (Tableau 18, Entrée 5) et le chlorure de (chlorométhyl)zinc **30c** (Tableau 18, Entrée 9). Il est à noter que certains de ces carbénoïdes ont déjà été caractérisés, mais souvent dans des conditions très différentes de nos conditions réactionnelles, que ce soit en termes de solvant, de température ou d'additif base de Lewis.<sup>49,56,79,90</sup> Afin d'observer ces réactifs dans des conditions proches de nos conditions de cyclopropanation, nous avons procédé à toutes les caractérisations en suivant le protocole décrit jusqu'à présent: l'équilibre de Schlenk entre le diéthylzinc et l'halogénure de zinc a été effectué à température ambiante pendant une heure dans le dichlorométhane deutéré avec deux équivalents d'éther diéthylique, puis la réaction a été refroidie dans un bain à 0 °C. Le dihalométhane a alors été introduit, et le milieu réactionnel a été laissé à cette température sous agitation durant 30 minutes. Après cela, une partie de la solution a été canulée dans un tube RMN séché sous argon et les spectres ont été enregistrés.

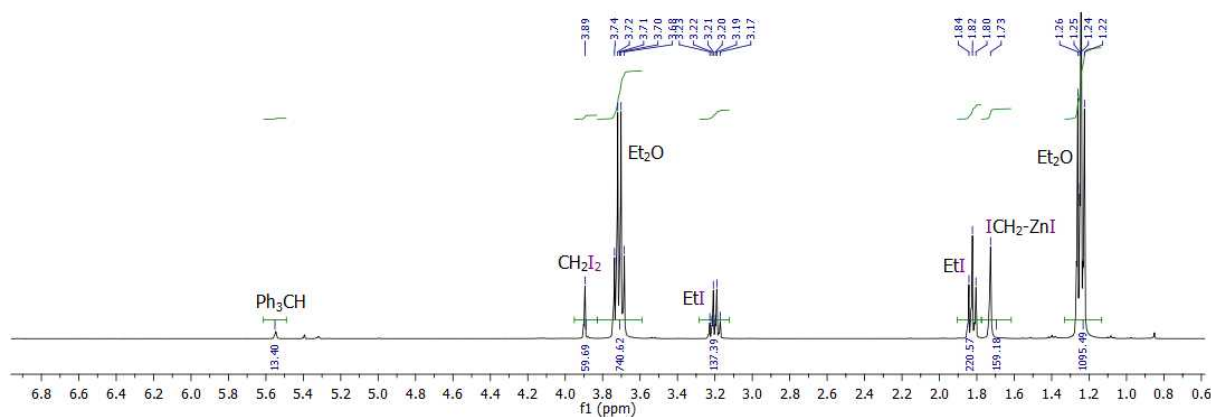
## 5.1.1 Caractérisations des carbénoïdes références

### 5.1.1.1 Caractérisation de l'iodure d'iodométhylzinc **25a**

L'(iodométhyl)zinc **25a** a été synthétisé en utilisant l'iodure d'éthylzinc et le diiodométhane selon le protocole décrit (Schéma 82). Le spectre correspondant nous a montré que toutes les chaînes alkylzinc ont été consommées après 30 minutes. 30% de diiodométhane sont toujours présents et 72% d'iodoéthane, sous-produit de la formation du carbénoïde, sont apparus. Enfin, le nouveau signal à 1,27 ppm a été attribué aux deux protons du carbénoïde, présent à hauteur d'environ 78% (Figure 20). Ce carbénoïde a aussi été caractérisé par RMN <sup>13</sup>C, le signal correspondant résonant à -13,7 ppm.<sup>91</sup>

**Schéma 82.** Protocole de formation de l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a**.



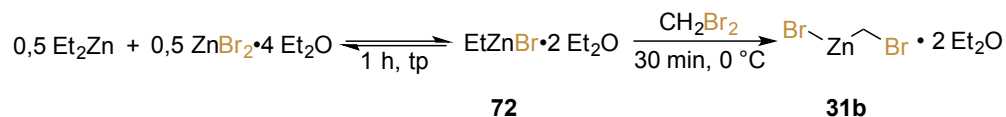


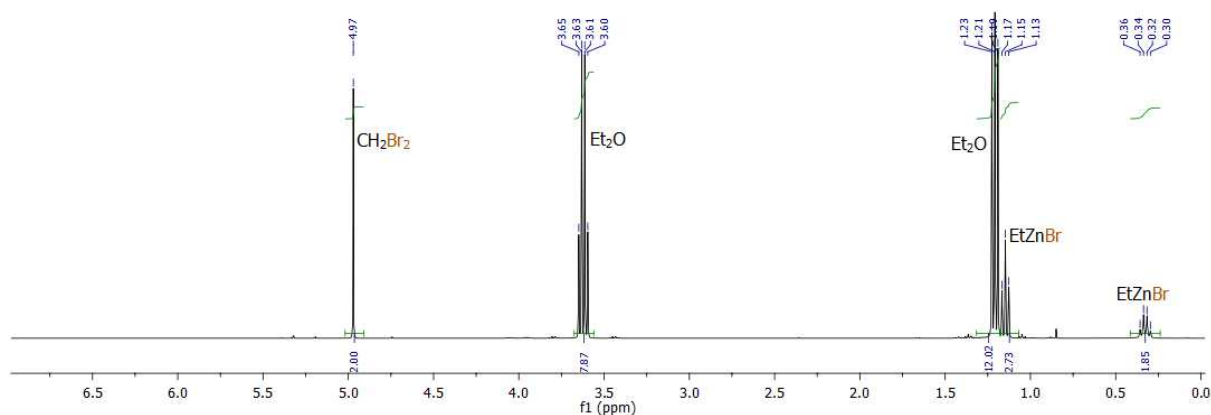
**Figure 20.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,13 équiv.) utilisé comme étalon interne.

### 5.1.1.2 Caractérisation du bromure de (bromométhyl)zinc **31b**

Dans le but de former le second carbenoïde référence bromure de (bromométhyl)zinc **31b**, nous avons tout d'abord pensé à utiliser le bromure d'éthylzinc avec le dibromométhane (Schéma 83). Nous avons cependant été surpris de voir sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  les signaux correspondant aux chaînes éthylzinc et au dibromométhane, montrant que ces réactifs n'ont pas réagi (Figure 21).

**Schéma 83.** Protocole de formation du bromure de (bromométhyl)zinc **31b**.

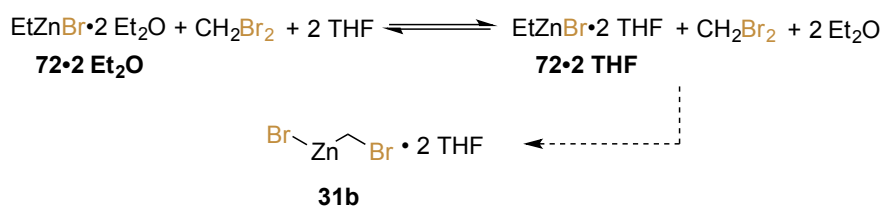


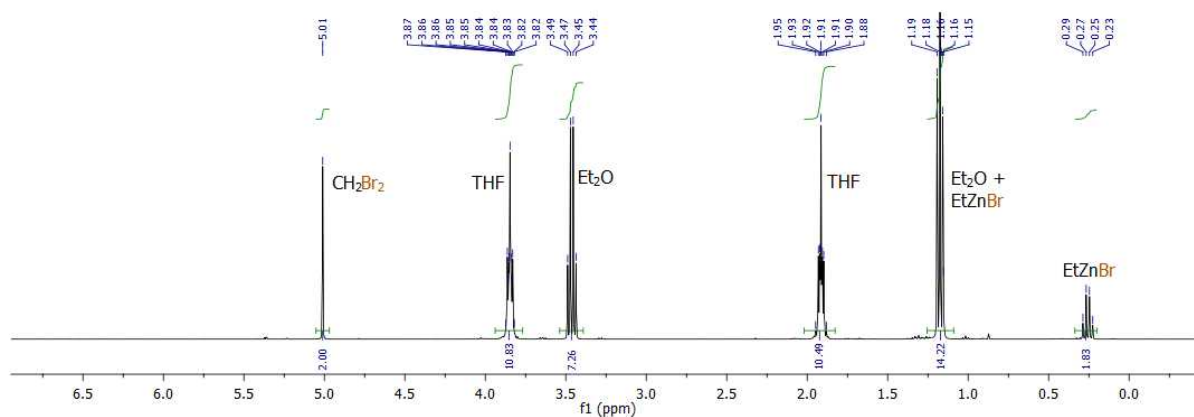


**Figure 21.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.

Afin de rendre le réactif zincique plus riche et d'ainsi l'inciter à réagir, nous avons essayé d'ajouter au mélange réactionnel deux équivalents de THF, base de Lewis plus coordinante que l'éther diéthylique (Schéma 84). Le spectre enregistré après cet ajout nous a alors clairement montré un remplacement des molécules d'éther diéthylique par le THF sur le composé zincique, traduit par le blindage des signaux de leurs chaînes éthyles (de 3,62 à 3,46 ppm pour le quadruplet, de 1,21 à 1,16 ppm pour le triplet). Malgré cela, aucune réaction n'a été observée entre les deux réactifs (Figure 22).

**Schéma 84.** Ajout de 2 équivalents de THF au milieu réactionnel précédent.

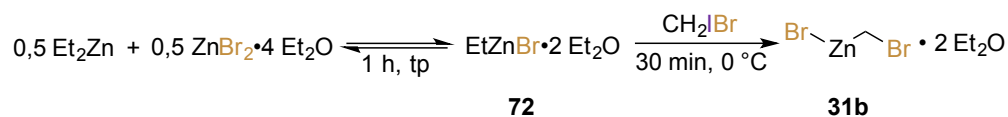


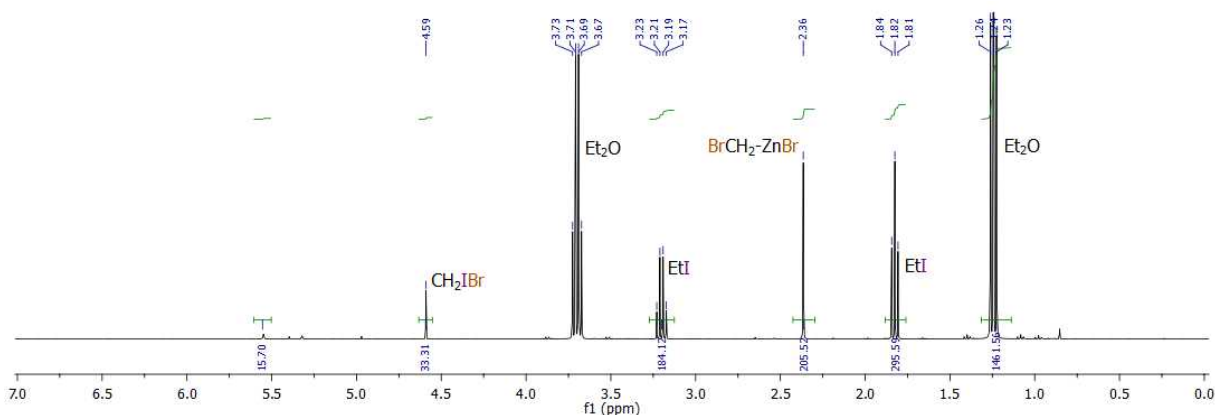


**Figure 22.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  (0,5:0,5:1:2:2) dans le dichlorométhane deutéré.

Nous avons alors décidé d'utiliser le bromiodométhane à la place du dibromométhane, le lien carbone-iode étant plus facile à briser qu'un lien carbone-brome (Schéma 85). Après 30 minutes, il a été possible de constater une conversion complète des chaînes éthylzinc et un rendement quantitatif de carbénoïde **31b**, dont le signal est observé à 2,37 ppm en RMN  $^1\text{H}$  (Figure 23) et à 16,4 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ .<sup>92</sup>

**Schéma 85.** Protocole de formation du bromure de (bromométhyl)zinc **31b** en utilisant le bromiodométhane.

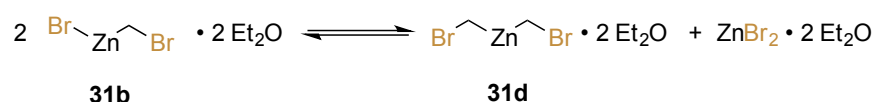




**Figure 23.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{BrI}/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne.

Il est intéressant de noter que malgré ce rendement quantitatif, des sels de zinc précipités ont été observés au fond du tube RMN dans ce cas-ci. Nous avons pensé que cela pouvait indiquer un équilibre permettant la formation d'une certaine quantité du carbénoïde de type Wittig-Denmark **31d**, issu de deux équivalents du carbénoïde **31b** de type Simmons-Smith (Schéma 86). Le signal observé serait alors la moyenne des signaux des deux entités **31b** et **31d**, les équilibres de Schlenk étant très rapides.

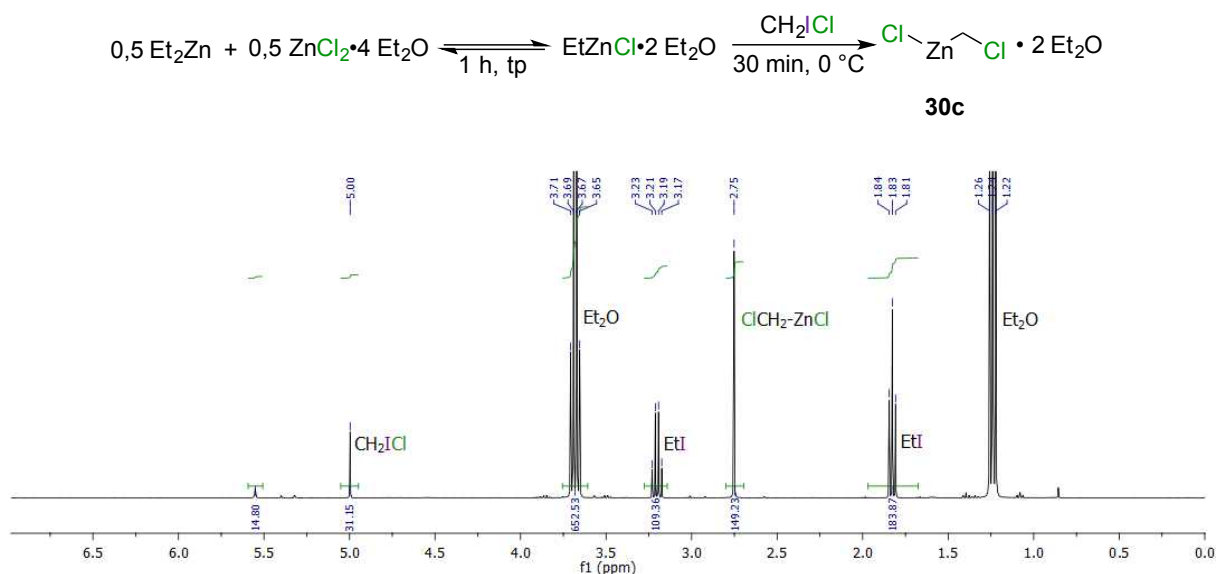
**Schéma 86.** Équilibre de Schlenk possible entre le bromocarbénoïde de type Simmons-Smith **31b** et celui de type Wittig-Denmark **31d**.



### 5.1.1.3 Caractérisation du chlorure de (chlorométhyl)zinc **30c**

Le troisième et dernier carbénoïde référence a quant à lui été synthétisé en utilisant le chlorure d'éthylzinc diéthérate et le chloriodométhane (Schéma 87) avec un rendement observé de 75%. Les signaux correspondant au carbénoïde **30c** ont été repérés à 2,75 ppm en RMN  $^1\text{H}$  (Figure 24) et 29,0 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ .<sup>93</sup>

**Schéma 87.** Protocole de formation du chlorure de (chlorométhyl)zinc **30c** en utilisant le bromiodométhane.



**Figure 24.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,15 équiv.) utilisé comme étalon interne.

#### 5.1.1.4 Récapitulatif des carbénoïdes références

Les trois carbénoïdes références ont donc pu être synthétisés et caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (Tableau 19). Il est à noter que dans chaque cas, un parachèvement acide nous a montré la disparition du pic attribué au carbénoïde et l'apparition des signaux appartenant aux sous-produits halométhanés correspondants.

**Tableau 19.** Déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des carbénoïdes références.

$$\text{X}-\text{Zn}-\text{X} \cdot 2 \text{ Et}_2\text{O}$$

Entrée	Carbénoïde	X	Déplacement chimique $^1\text{H}$ (ppm) <sup>a</sup>	Déplacement chimique $^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>b</sup>
1	<b>25a</b>	I	1,73	-13,7
2	<b>31b</b>	Br	2,37	16,4



3	30c	Cl	2,75	29,0
---	-----	----	------	------

<sup>a</sup>CHDCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique à 5,32 ppm. <sup>b</sup> CHDCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique à 53,84 ppm.

### 5.1.2 Étude des systèmes hétérohalogéniques

Les carbénoïdes références caractérisés, nous avons alors pu nous intéresser aux systèmes pouvant se prêter aux mécanismes de brouillages d'halogènes. Les différentes associations de réactifs ainsi que les carbénoïdes obtenus avant brouillage éventuels sont représentés dans le tableau 20.

**Tableau 20.** Carbénoïdes monohalogénés pouvant subir des brouillages d'halogènes.<sup>a,b</sup>

		Dihalométhane utilisé		
		CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> Br	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> Cl
Halogénure d'éthylzinc utilisé	EtZnI		I <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> Br	I <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> Cl
	77	-	31a	30a
	EtZnBr	Br <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> I		Br <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> Cl
	72	25b	-	30b
	EtZnCl	Cl <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> I	Cl <sub>2</sub> ZnCH <sub>2</sub> Br	
	85	25c	31c	-

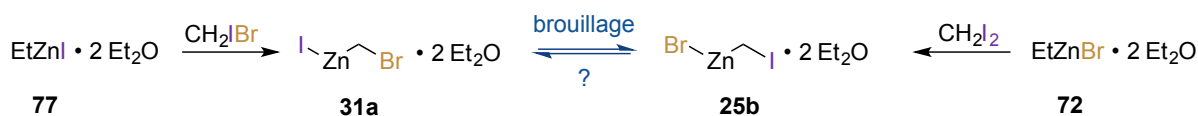
<sup>a</sup>Carbénoïdes obtenus avant brouillages éventuels. <sup>b</sup>Molécules d'éther diéthylique non-représentées à des fins de clarté.

En regardant de plus près ces différents carbénoïdes, nous avons remarqué que leurs formules brutes étaient identiques deux à deux, et que trois paires pouvaient ainsi être formées (**25b** avec **31a**, **25c** avec **30a** et **31c** avec **30b**). Au sein de ces paires, un brouillage d'halogènes permettrait de passer d'un carbénoïde à l'autre (Schéma 88). On peut donc imaginer que les associations de

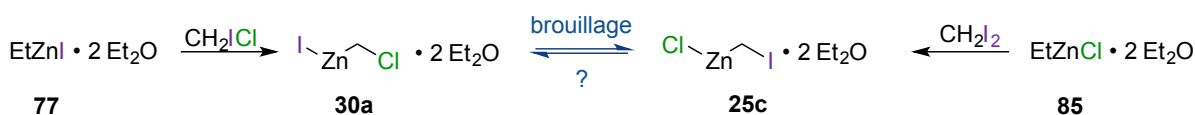
réactifs utilisés pour synthétiser ces carbénoïdes de même formule brute devraient aboutir au même résultat une fois les réactions arrivées à complétion et en supposant ces brouillages possibles. Nous avons alors décidé d'étudier chacune de ces paires indépendamment, en empruntant pour chacune les deux voies réactionnelles possibles afin d'en comparer les résultats.

**Schéma 88.** Différentes paires de carbénoïdes et brouillages d'halogènes.

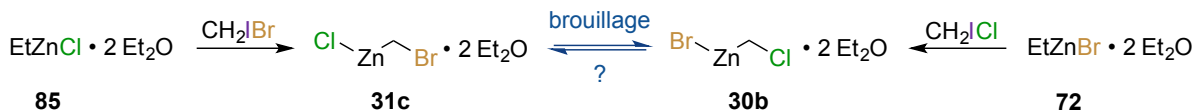
**a) système  $C_1H_2I_1Br_1Zn_1$**



**b) système  $C_1H_2I_1Cl_1Zn_1$**



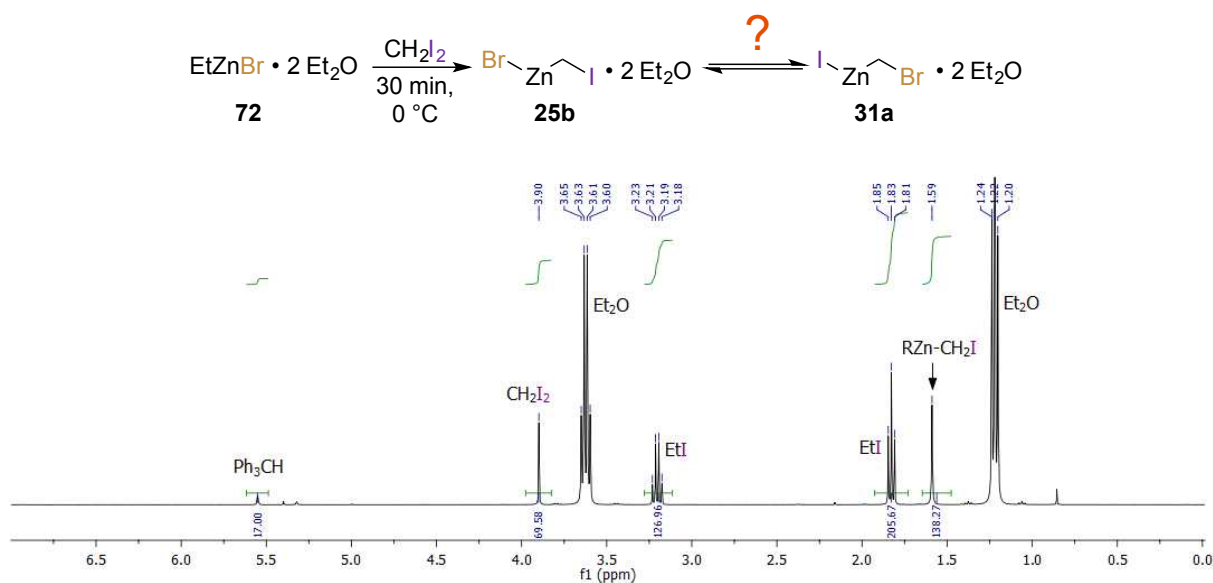
**c) système  $C_1H_2Cl_1Br_1Zn_1$**



**5.1.2.1 Étude du système  $C_1H_2Br_1I_1Zn_1$  (25b vs 31a)**

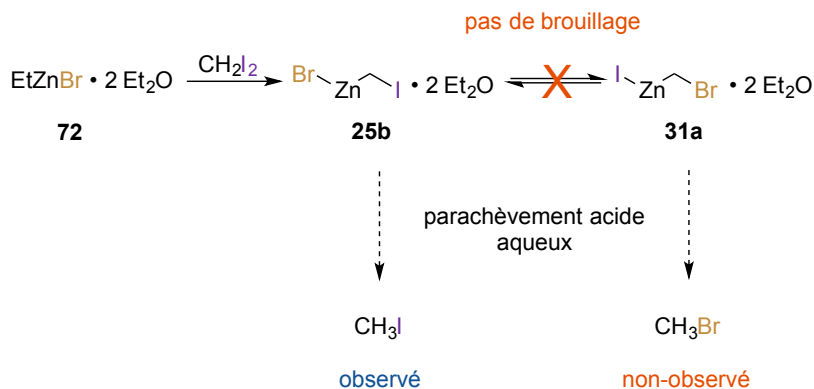
Ce premier système a dans un premier temps été étudié en utilisant le diiodométhane et le bromure d'éthylzinc diéthérate, le premier carbénoïde formé étant le bromure d'(iodométhylzinc) **25b**. Un brouillage éventuel mènerait alors à la formation d'iodure de (bromométhyl)zinc **31a** (Schéma 89). Après avoir suivi le protocole précédemment énoncé, le spectre RMN  $^1H$  a été enregistré (Figure 25). Le carbénoïde observé résonne en RMN  $^1H$  à 1,6 ppm, valeur inférieure aux déplacements chimiques des carbénoïdes références caractérisés dans le paragraphe précédent. Le parachèvement de cette réaction avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique nous a cependant montré la présence exclusive d'iodométhane. Le carbénoïde majoritaire formé et repéré précédemment serait donc l'iodocarbénoïde **25b** : aucun mécanisme de brouillage n'a été observé dans ce cas-ci (Schéma 90).

**Schéma 89.** Protocole de formation du bromure d’(iodométhyl)zinc **25b** et brouillage potentiel subséquent.



**Figure 25.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,17 équiv.) utilisé comme étalon interne.

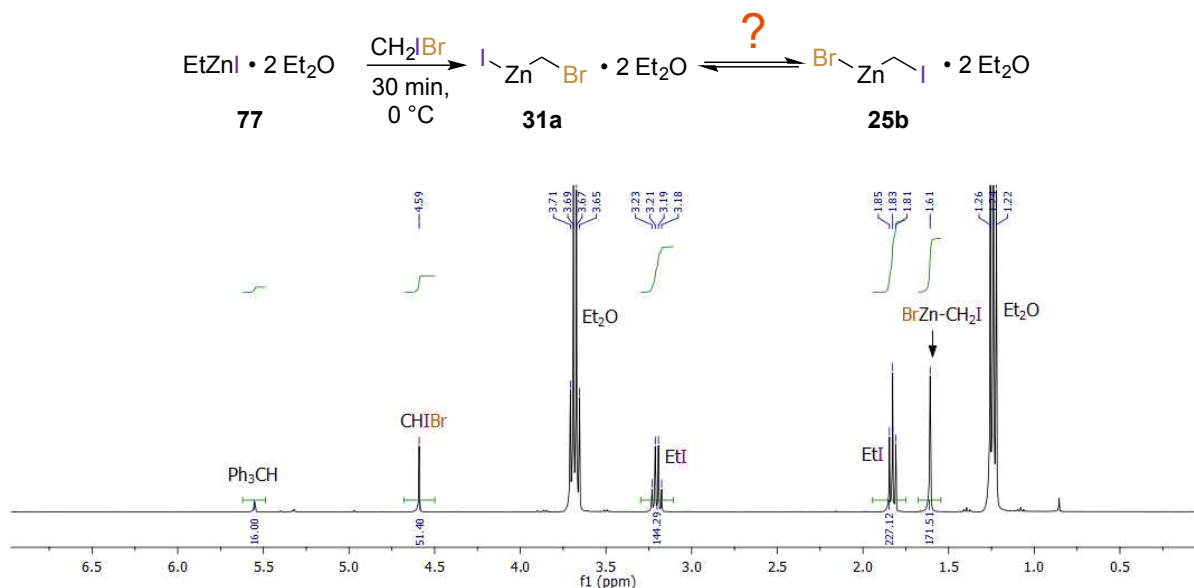
**Schéma 90.** Carbénoïdes et produits de parachèvement observés.



Nous avons par la suite utilisé l’iodure d’éthylzinc **77** associé au bromiodométhane afin d’aboutir au même système, le premier carbénoïde formé étant cependant l’iodure de (bromométhyl)zinc **31a** (Schéma 91). Le même signal que précédemment a été repéré par RMN  $^1\text{H}$  à 1,6 ppm, signifiant ici aussi la formation majoritaire du bromure d’(iodométhyl)zinc **25b**

(Figure 26). Comme précédemment, un parachèvement aqueux acide a confirmé cette attribution, le sous-produit exclusif observé étant l'iodométhane.

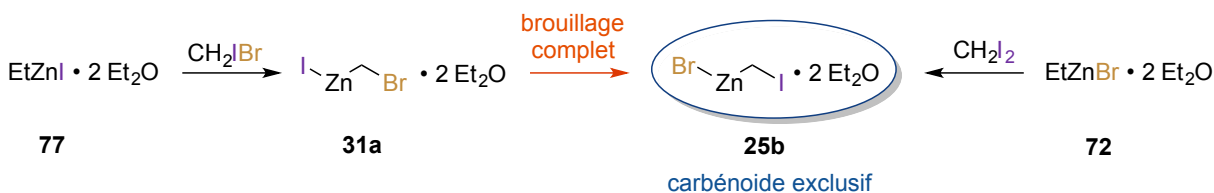
**Schéma 91.** Protocole de formation de l'iodure de (bromométhyl)zinc **31a** et brouillage subséquent potentiel.



**Figure 26.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{IBr}/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne.

Ce système-ci favorise donc la formation exclusive du bromure d'(iodométhylzinc) **25b**, peu importe les réactifs utilisés et implique donc un brouillage d'halogènes si l'iodure d'éthylzinc et le bromiodométhane sont utilisés (Schéma 92).

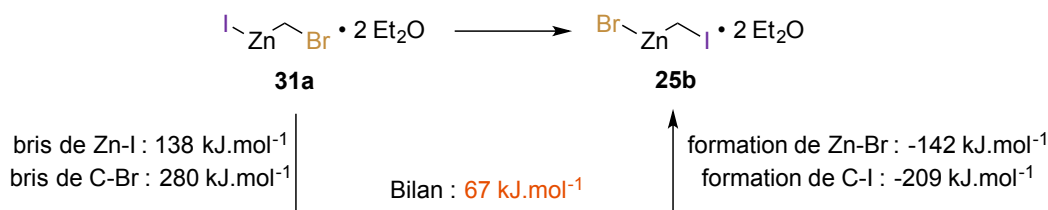
**Schéma 92.** Formation préférentielle du bromure d'(iodométhylzinc) **25b**.



Afin d'apporter une rationalisation à ce résultat, nous avons décidé d'évaluer la stabilité relative de chacun des deux carbénoïdes : le passage du bromocarbénoïde **31a** à l'iodocarbénoïde **25b** nécessite les ruptures d'un lien  $\text{Zn-I}$  et d'un lien  $\text{C-Br}$ , puis la formation des liens  $\text{C-I}$  et  $\text{Zn-Br}$ .

Nous avons été étonnés de constater que le bilan enthalpique montre alors une différence d'énergie d'environ 70 kJ.mol<sup>-1</sup> en faveur du carbénoïde **31a** non observé (Schéma 93). Malgré ce résultat au premier abord incohérent, nous avons décidé de continuer l'étude des autres systèmes afin d'avoir une vue d'ensemble.

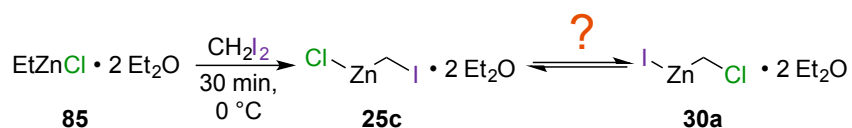
**Schéma 93.** Bilan énergétique du système C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>1</sub>I<sub>1</sub>Zn<sub>1</sub>.



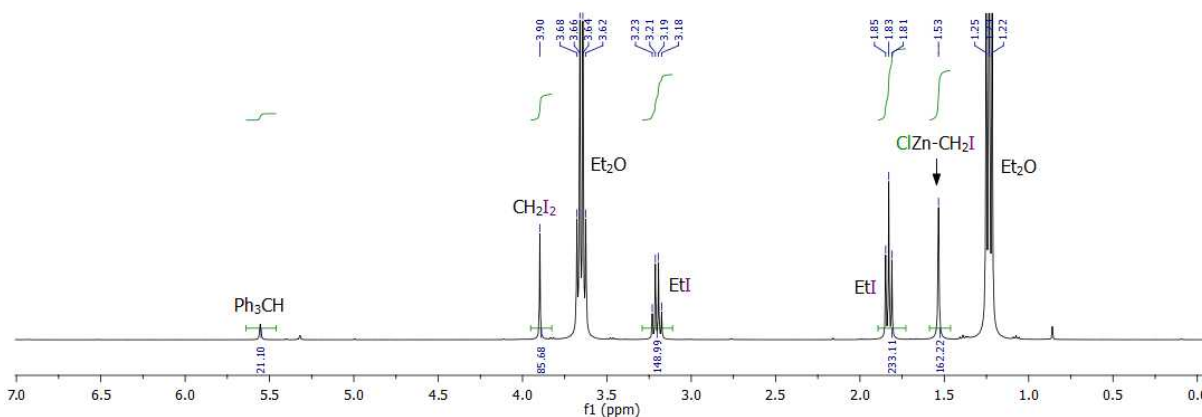
#### 5.1.2.2 Étude du système C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>1</sub>I<sub>1</sub>Zn<sub>1</sub> (**25c** vs **30a**)

Pour l'étude de ce système, la première voie de synthèse suivie a été celle employant le chlorure d'éthylzinc associé au diiodométhane, devant former dans un premier temps le chlorure d'(iodométhyl)zinc **25c** et pouvant mener par brouillage d'halogènes à l'iodure de (chlorométhyl)zinc **30a** (Schéma 94).

**Schéma 94.** Formation du chlorure d'(iodométhyl)zinc **25c** et brouillage subséquent potentiel.

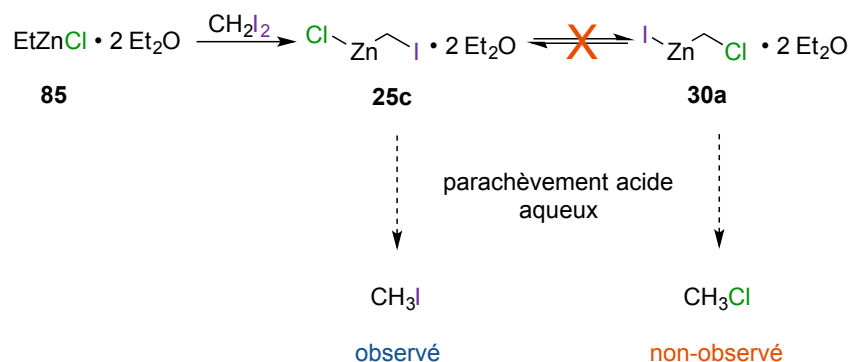


Le spectre RMN <sup>1</sup>H de cette expérience (Figure 27) nous a montré une consommation complète des chaînes éthylzinc, 40% de diiodométhane résiduel et 80% de carbénoïde formé. Le déplacement chimique de ce carbénoïde est encore plus bas que précédemment, à 1,53 ppm. Un parachèvement aqueux nous a encore une fois démontré la présence exclusive d'iodométhane, traduisant l'appartenance du signal observé à l'iodocarbénoïde **25c**. Comme dans le système précédent, aucun brouillage d'halogène n'est donc observé quand le diiodométhane est utilisé conjointement au chlorure d'éthylzinc (Schéma 95).



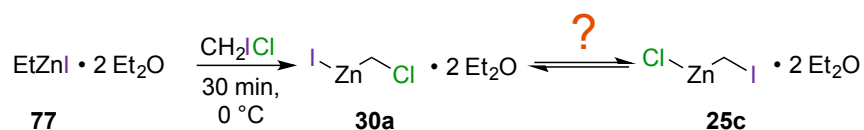
**Figure 27.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,21 équiv.) utilisé comme étalon interne.

**Schéma 95.** Carbénoïdes et produits de parachèvement observés.



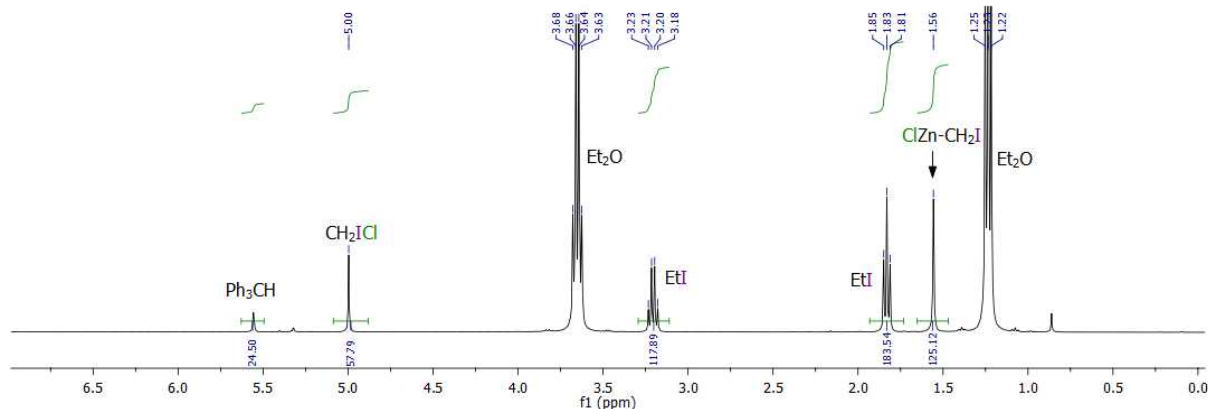
Le second protocole pour l'accès à ce système associe l'iodure d'éthylzinc à l'iodochlorométhane. Dans ces conditions, l'iodure de (chlorométhyl)zinc **30a** devrait être obtenu dans un premier temps cette fois-ci (Schéma 96).

**Schéma 96.** Formation de l'iodure de (chlorométhyl)zinc **30a** et brouillage subséquent potentiel.



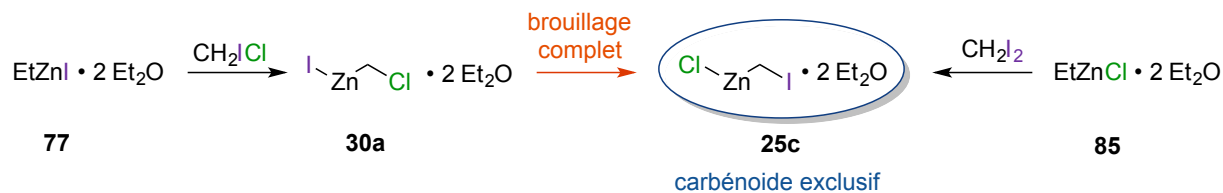
Le spectre RMN  $^1\text{H}$  obtenu lors de cette expérience nous a montré la présence du même carbénoïde que précédemment, présent à hauteur de 73% et dont le signal est observé à 1,56 ppm (Figure 28). Le parachèvement de la réaction nous a là aussi montré la présence exclusive

d'iodométhane, confirmant un brouillage complet vers le chlorure d'(iodométhyl)zinc **25c** (Schéma 97). Ce résultat est en accord avec ceux de Simmons et Smith, ayant remarqué la même tendance.



**Figure 28.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,25 équiv.) utilisé comme étalon interne.

**Schéma 97.** Formation préférentielle du chlorure d'(iodométhyl)zinc **25c**.



Comme pour le système précédent, nous avons essayé d'expliquer la sélectivité obtenue dans ce système en regardant la stabilité relative des deux carbénoïdes. Le passage du chlorocarbénoïde **30a** à l'iodocarbénoïde **25c** nécessite la rupture de liens Zn-I et C-Cl, suivi de la formation de liens C-I et Zn-Cl (Schéma 98). Encore une fois, le bilan enthalpique montre une déstabilisation du système lors de cette transformation, d'une énergie d'environ  $100 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Le carbénoïde étant théoriquement le plus stable est donc une fois de plus celui qui n'est pas observé expérimentalement.

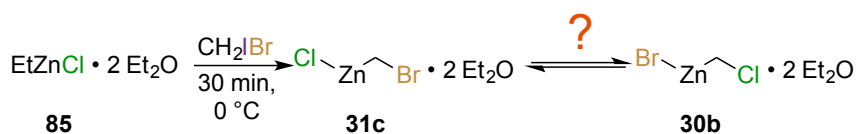
**Schéma 98.** Bilan énergétique du système  $C_1H_2Cl_1I_1Zn_1$ .



### 5.1.2.3 Étude du système $C_1H_2Br_1Cl_1Zn_1$ (**31c** vs **30b**)

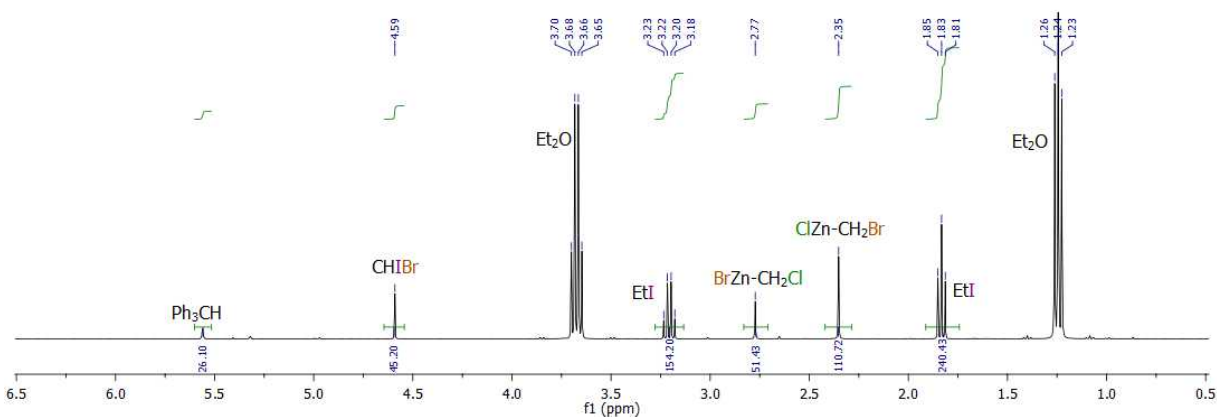
Nous nous sommes par la suite intéressés au dernier système, comportant un atome de brome et un atome de chlore. Nous avons commencé par faire réagir le chlorure d'éthylzinc diéthérate avec le bromiodométhane, menant dans un premier temps au chlorure de (bromométhyl)zinc **31c** et pouvant éventuellement aboutir à la formation de bromure de (chlorométhyl)zinc **30b** par brouillage halogénique (Schéma 99).

**Schéma 99.** Protocole de formation du chlorure de (bromométhyl)zinc **31c** et brouillage subséquent potentiel.



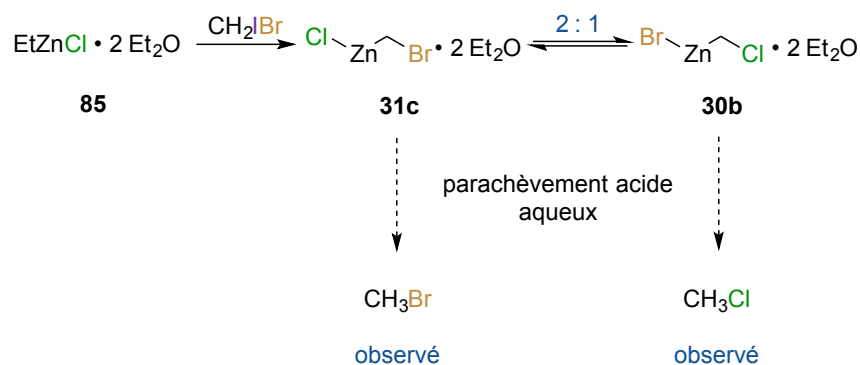
Pour la première fois, le spectre RMN  $^1\text{H}$  enregistré montre la présence de deux carbénoïdes à 2,35 et 2,77 ppm, respectivement attribués au chlorure de (bromométhyl)zinc **31c** et bromure de (chlorométhyl)zinc **30b** (Figure 29). Un rendement global de 81% est observé, composé d'un mélange 2:1 en faveur du bromocarbénoïde **31c**. Encore une fois, le parachèvement de la réaction nous a permis d'observer les sous-produits bromométhane et chlorométhane, confirmant nos assignations (Schéma 100).





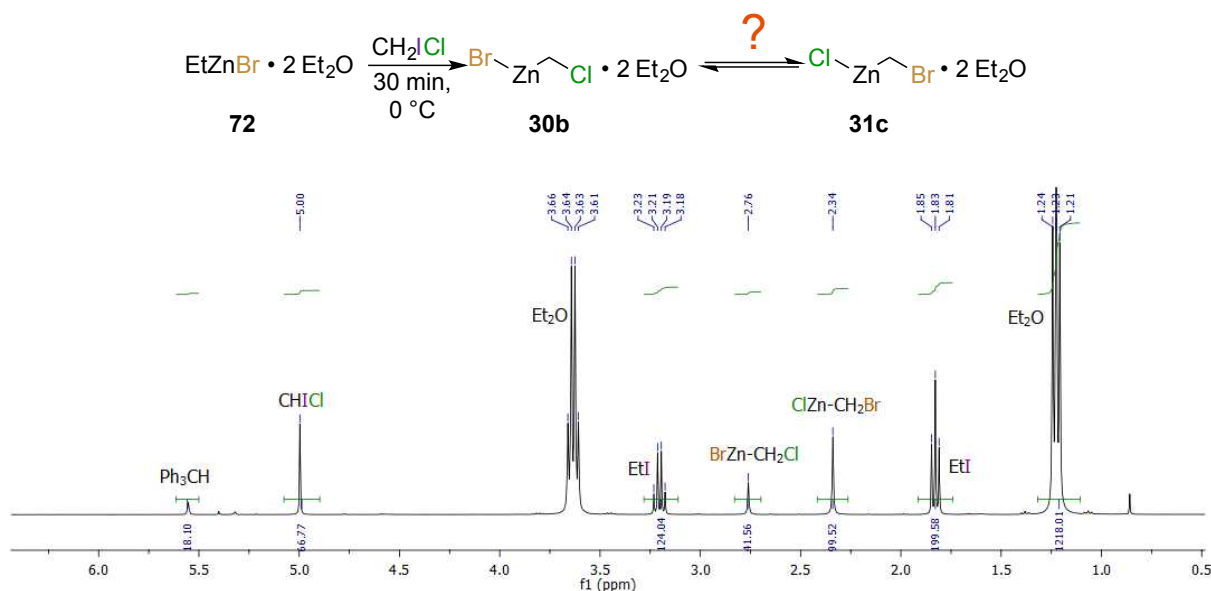
**Figure 29.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{BrI}/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,26 équiv.) utilisé comme étalon interne.

**Schéma 100.** Mélange de carbénoïdes obtenu pour le système  $\text{C}_1\text{H}_2\text{Br}_1\text{Cl}_1\text{Zn}_1$ .



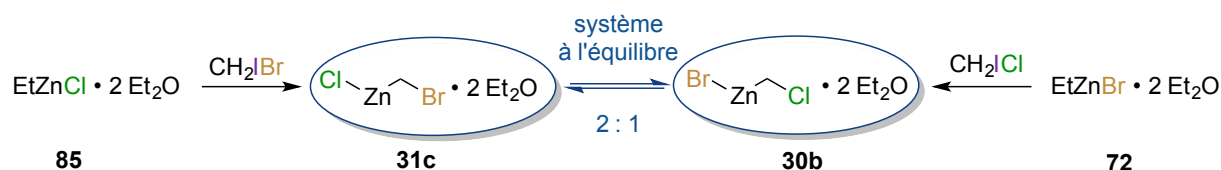
Le second chemin réactionnel utilisant le bromure d'éthylzinc associé au chloriodométhane a par la suite été étudié (Schéma 101). Une nouvelle fois, un mélange des deux carbénoïdes **31c** et **30b** est observé dans un ratio similaire, toujours en faveur du bromocarbénoïde **31c** (Figure 30). Un brouillage d'halogène a donc bien lieu dans ce système, bien qu'il ne permette pas l'obtention exclusive d'un seul des deux carbénoïdes (Schéma 102). Ce système n'est pas sans rappeler ceux étudiés dans le chapitre précédent, eux aussi composés d'atomes de chlore et de brome et résultant à chaque fois en l'obtention d'un mélange de carbénoïdes.

**Schéma 101.** Protocole de formation du bromure de (chlorométhyl)zinc **30b** et brouillage subséquent potentiel.



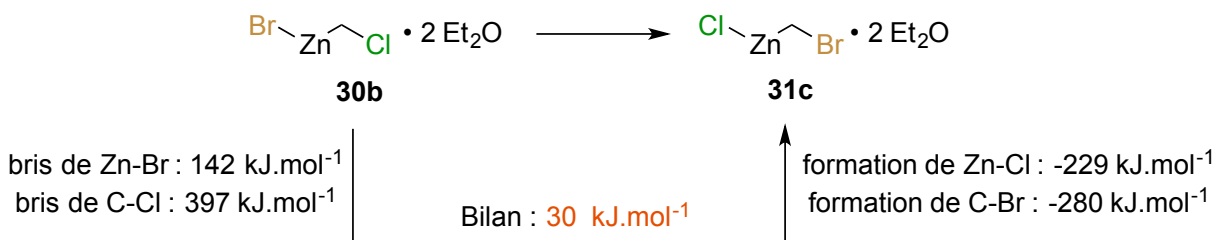
**Figure 30.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,18 équiv.) utilisé comme étalon interne.

**Schéma 102.** Mélange des deux carbénoïdes **30b** et **31c** observé.



D'un point de vue enthalpique, on peut observer que la différence d'énergie entre les deux espèces est plus faible que dans les autres systèmes, pouvant expliquer l'observation d'un mélange des deux espèces au lieu d'une seule. Encore une fois cependant, le carbénoïde **31c** majoritaire est celui sensé être le moins stable (Schéma 103).

**Schéma 103.** Bilan enthalpique du système  $C_1H_2Br_1Cl_1Zn_1$ .

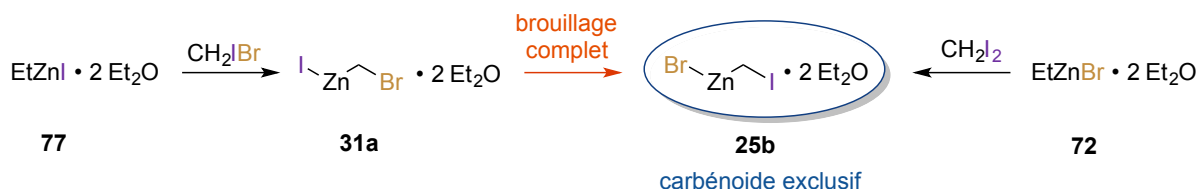


#### 5.1.2.4 Récapitulatif des brouillages observés et discussion

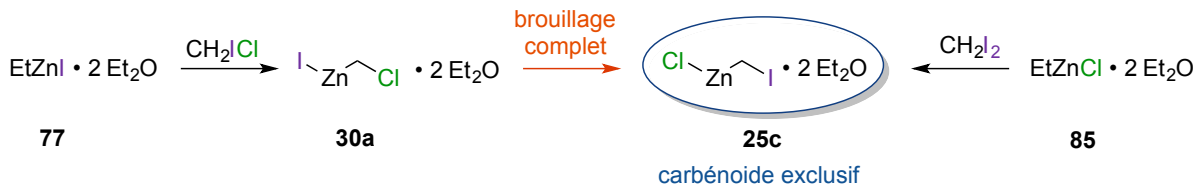
Lors de ces expériences, nous avons pu voir que chaque système comportant un atome d'iode favorise le carbénoïde où cet iode se retrouve sur le carbone, l'autre halogène prenant donc la place de second ligand du zinc (Schéma 104, équations a et b). En ce qui concerne le dernier système où le brome et le chlore sont en compétition, on observe un ratio d'environ 2:1 en faveur du bromocarbénoïde **31c**, indépendamment des réactifs utilisés (Schéma 104, équation c).

**Schéma 104.** Récapitulatif des systèmes étudiés.

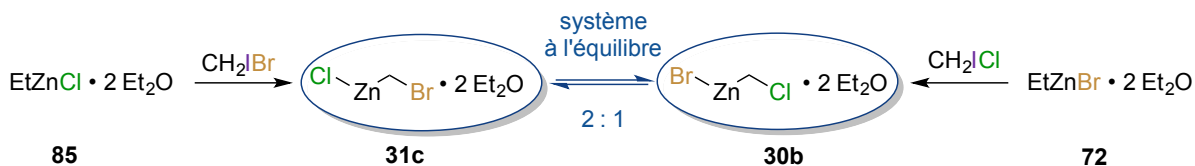
**a) système  $C_1H_2I_1Br_1Zn_1$**



**b) système  $C_1H_2I_1Cl_1Zn_1$**




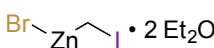
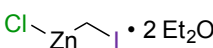
**c) système  $C_1H_2Cl_1Br_1Zn_1$**



Nous avons vu que la sélectivité observée dans chaque système ne pouvait pas être expliquée par un simple raisonnement reposant sur la stabilité du produit formé. Le paramètre d'enthalpie n'est en effet pas suffisant pour décrire et comprendre un équilibre chimique: c'est la variation d'enthalpie libre définie par Gibbs rassemblant les trois facteurs variation d'enthalpie, variation d'entropie et température selon l'équation  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  qu'il faut regarder. L'observation des brouillages décrits sur le schéma 104 démontre leurs spontanéités à température ambiante, signifiant une enthalpie libre  $\Delta G$  négative dans chaque cas entre les systèmes initiaux et à l'équilibre. Pour que cette condition soit vérifiée, nous devons alors avoir des variations d'entropie  $\Delta S$  positives lors de l'équilibration de chaque système, et de valeur supérieure à  $\Delta H/T$ . Dans les cas étudiés, on peut supposer que ces augmentations d'entropie pourraient être dues à une agrégation moins prononcée une fois les brouillages effectués, ou encore à une possible décoordination des molécules d'éther plus aisée sur les systèmes finaux.

Nous avons aussi pu constater une tendance surprenante des déplacements chimiques  $^1\text{H}$  des halogénures d'(iodométhyl)zinc. En effet, l'iodure **25a** a un déplacement chimique de 1,73 ppm, alors que ceux du bromure **25b** et du chlorure **25c** sont respectivement de 1,61 et 1,53 ppm. On voit donc que plus le contre-ion est électronégatif, plus les protons du carbénoïde sont blindés (Schéma 105). Nous pensons que cela peut être dû à la forte polarisabilité de l'atome d'iode, partageant plus ou moins sa densité électronique en fonction des effets inductifs attracteurs du contre-ion.

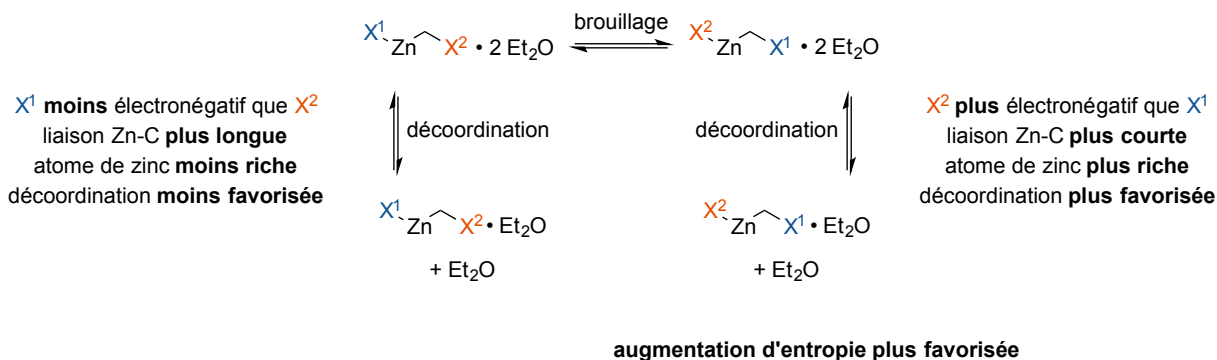
**Schéma 105.** Déplacements chimiques  $^1\text{H}$  des halogénures d'(iodométhyl)zinc **25** et électronégativité des contre-ions.

			
	<b>25a</b>	<b>25b</b>	<b>25c</b>
déplacement $^1\text{H}$	1,73 ppm	1,61 ppm	1,53 ppm
électronégativité contre-ion	2,5	2,8	3,0

Nous pensons que cet effet du contre-ion pourrait être la raison des variations d'entropie postulées pour expliquer les sélectivités observées. Au sein d'une paire de deux carbénoïdes reliés par un brouillage d'halogènes, celui où le contre-ion du zinc est l'halogénure le plus électroattracteur devrait avoir une liaison carbone-zinc plus courte comme conséquence directe.

La densité électronique autour de l'atome de zinc augmenterait alors, diminuant son caractère acide de Lewis : la décoordination des molécules d'éther en deviendrait plus aisée, décoordination ayant pour conséquence l'augmentation de l'entropie du système (Schéma 106).

**Schéma 106.** Rationalisation des augmentations d'entropie postulées.



Les différences de déplacements chimiques des halogénures d'(iodométhyl)zinc sont aussi intéressantes car elles démontrent clairement que les halogénures sont une partie intégrante des carbénoïdes étudiés. En effet, l'équilibration totale de carbénoïdes de type Simmons-Smith en carbénoïdes de type Wittig-Denmark et halogénures de zinc a pendant très longtemps été un sujet de débats.<sup>44,49,94</sup> Notre groupe a par exemple montré que cette affirmation était fausse quand l'iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** était étudié à basse température et en présence d'un ligand base de Lewis bidentate,<sup>79</sup> et des cristaux de cet iodure d'(iodométhyl)zinc **25a** complexé par une molécule d'éther couronne 18-6 ont pu être résolus par diffraction des rayons X.<sup>95</sup> L'influence du contre-ion observée ici va dans ce sens, car si l'équilibration en carbénoïdes de Wittig-Denmark devait arriver, les halogénures utilisés ne devrait avoir aucune influence sur les déplacements chimiques observés. Des différences étant visibles, on peut raisonnablement conclure que les carbénoïdes étudiés ont une composante Simmons-Smith majoritaire à température ambiante après 30 minutes et en présence de deux équivalents d'éther diéthylique.

## 5.2 Étude des carbénoïdes dihalogénés

Une fois les carbénoïdes de cyclopropanation classiques étudiés, nous avons décidé de nous intéresser à ceux permettant des réactions d'halocyclopropanations. Les carbénoïdes de

cette partie seront eux aussi issus d'un des trois mêmes halogénures d'éthylzinc mais associés ici à l'iodoforme, au bromoforme ou au bromodichlorométhane (Tableau 21).

**Tableau 21.** Carbénoïdes dihalogénés étudiés et réactifs utilisés pour leurs formations.

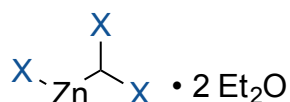
Entrée	Halogénure d'éthylzinc	Haloforme	Carbénoïde initialement obtenu <sup>a,b</sup>
1	EtZnI•2Et <sub>2</sub> O 77	CHI <sub>3</sub>	IZn-CHI <sub>2</sub> 57a
2		CHBr <sub>3</sub>	IZn-CHBr <sub>2</sub> 58a
3		CHBrCl <sub>2</sub>	IZn-CHCl <sub>2</sub> 59a
4	EtZnBr•2Et <sub>2</sub> O 72	CHI <sub>3</sub>	BrZn-CHI <sub>2</sub> 57b
5		CHBr <sub>3</sub>	BrZn-CHBr <sub>2</sub> 58b
6		CHBrCl <sub>2</sub>	BrZn-CHCl <sub>2</sub> 59b
7	EtZnCl•2Et <sub>2</sub> O 85	CHI <sub>3</sub>	ClZn-CHI <sub>2</sub> 57c
8		CHBr <sub>3</sub>	ClZn-CHBr <sub>2</sub> 58c
9		CHBrCl <sub>2</sub>	ClZn-CHCl <sub>2</sub> 59c

<sup>a</sup>Carbénoïdes formés initialement avant brouillages éventuels. <sup>b</sup>Et<sub>2</sub>O non représenté à des fins de clarté.

### 5.2.1 Détermination des carbénoïdes références

Comme précédemment, les carbénoïdes portant un seul type d'halogène doivent être référencés afin d'obtenir un maximum d'informations lors des études de brouillages. Tout au long des chapitres précédents, ces trois carbénoïdes **57a** (Tableau 21, Entrée 1), **58b** (Tableau 21, Entrée 5) et **59c** (Tableau 21, Entrée 9) ont déjà été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Leurs déplacements chimiques sont rassemblés dans le tableau 22.

**Tableau 22.** Déplacements chimiques <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C des carbénoïdes références.



Entrée	Carbénioïde	X	Déplacement chimique $^1\text{H}$ (ppm) <sup>a</sup>	Déplacement chimique $^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>b</sup>
1	<b>57a</b>	I	4,21	-35,8
2	<b>58b</b>	Br	5,22	37,9
3	<b>59c</b>	Cl	5,41	66,3

<sup>a</sup>CDHCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique à 5,32 ppm. <sup>b</sup> CDHCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique à 53,84 ppm.

### 5.2.2 Étude des carbénioïdes hétérodihalogénés

Ces carbénioïdes références mis de côté, il reste donc six combinaisons différentes d'halogénures d'éthylzinc et d'haloformes à étudier (Tableau 23). Contrairement à la partie précédente, aucun regroupement ne peut être fait ici, le nombre de types d'halogènes distincts étant différent sur chaque carbénioïde. On peut cependant remarquer que le carbénioïde **59b**, formé à partir de bromure d'éthylzinc et de bromodichlorométhane a déjà été étudié lors de la mise au point de la réaction de chlorocyclopropanation (*cf* Chapitre 4). Ce système ne sera donc pas réétudié ici.

**Tableau 23.** Carbénioïdes dihalogénés pouvant subir un brouillage d'halogènes.<sup>a,b</sup>

	Haloforme		
	CHI <sub>3</sub>	CHBr <sub>3</sub>	CHBrCl <sub>2</sub>
	EtZnI	I <sub>2</sub> ZnCHBr <sub>2</sub>	I <sub>2</sub> ZnCHCl <sub>2</sub>
	<b>77</b>	<b>58a</b>	<b>59a</b>
Halogénure d'éthylzinc	EtZnBr	Br <sub>2</sub> ZnCHI <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub> ZnCHCl <sub>2</sub>
	<b>72</b>	<b>57b</b>	<b>59b</b>
	EtZnCl	Cl <sub>2</sub> ZnCHI <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub> ZnCHBr <sub>2</sub>
	<b>85</b>	<b>57c</b>	<b>58c</b>

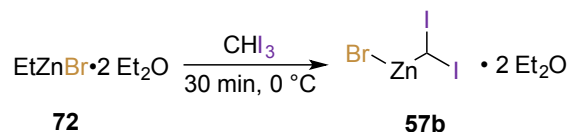
<sup>a</sup>Carbénioïdes formés initialement, avant brouillages éventuels. <sup>b</sup>Et<sub>2</sub>O non représenté à des fins de clarté.

Chaque carbénoïde a été formé dans les conditions habituelles : l'équilibre de Schlenk a été effectué entre le diéthylzinc et l'halogénure de zinc désiré pendant une heure à température ambiante, puis l'haloforme désiré a été ajouté à 0 °C. Dans les systèmes utilisant de l'iodoforme, les spectres RMN ont été enregistrés 30 minutes après l'ajout. Pour les autres, ce temps de réaction a été augmenté à une heure, les liens C-Br étant plus difficiles à briser que les liens C-I.

### 5.2.2.1 Étude du système bromure d'éthylzinc / iodoforme

Nous avons commencé nos études par le système devant mener dans un premier temps au bromure de (diiodométhyl)zinc **57b** (Schéma 107). Selon la partie précédente, un brouillage d'halogènes sur ce carbénoïde permettant d'observer l'iodure de (bromiodométhyl)zinc **69a** ou d'autres carbénoïdes iodés ne serait pas favorisé, l'halogène le plus électronégatif étant déjà sur le zinc.

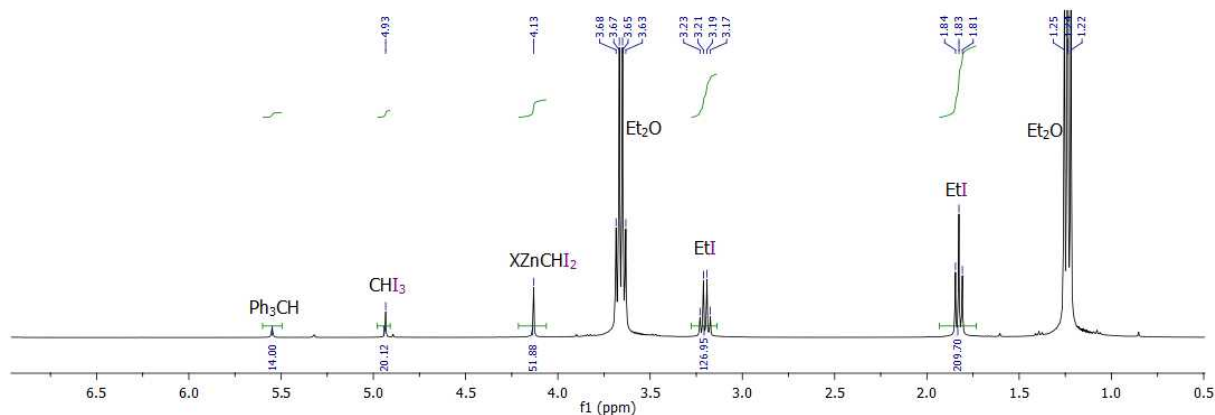
**Schéma 107.** Protocole de formation du bromure de (diiodométhyl)zinc **57b**.



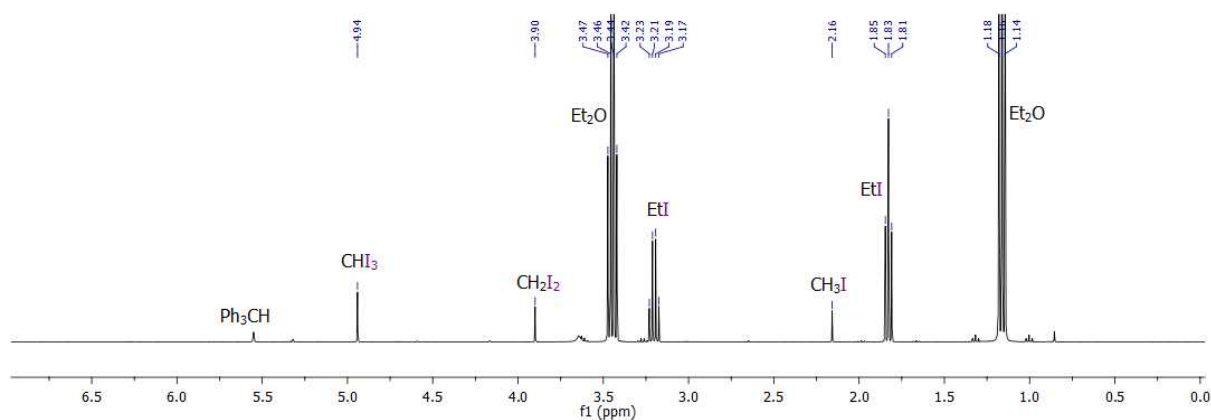
On peut voir sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  correspondant (Figure 31) une consommation complète des chaînes éthylzinc, signifiant la complétion de la réaction. 20% d'iodoforme sont toujours présents, accompagnés d'environ 70% d'iodoéthane. En ce qui concerne les carbénoïdes, le bromure de (diiodométhyl)zinc **57b** peut facilement être identifié et quantifié à hauteur de 52%, son déplacement chimique étant légèrement plus bas que celui de l'iodure **57a** correspondant. Aucun autre carbénoïde n'a pu être décelé sur ce spectre, confirmant l'hypothèse précédemment formulée. On peut cependant observer une grande différence entre la quantité de carbénoïde **57b** présent et celle de l'iodoéthane, sous-produit de sa formation. Comme dans le cas de la synthèse de l'iodure de (diiodométhyl)zinc **57a** (*cf* Chapitre 3), il serait possible qu'une molécule d'iodoforme réagisse avec deux molécules d'halogénure d'éthylzinc, générant ainsi un zinciocarbénoïde **79bb**. Un précipité ayant été remarqué dans le fond du tube RMN, on peut supposer que ces composés, peu solubles et probablement sous forme polymériques, soient en effet formés. Cette hypothèse a été vérifiée lors du parachèvement aqueux acide du milieu



réactionnel, laissant entrevoir la présence d'iodométhane (Figure 32). En ce qui concerne les dihalométhane, la présence exclusive de diiodométhane est une autre preuve de l'absence de brouillage dans ce système (Schéma 108).

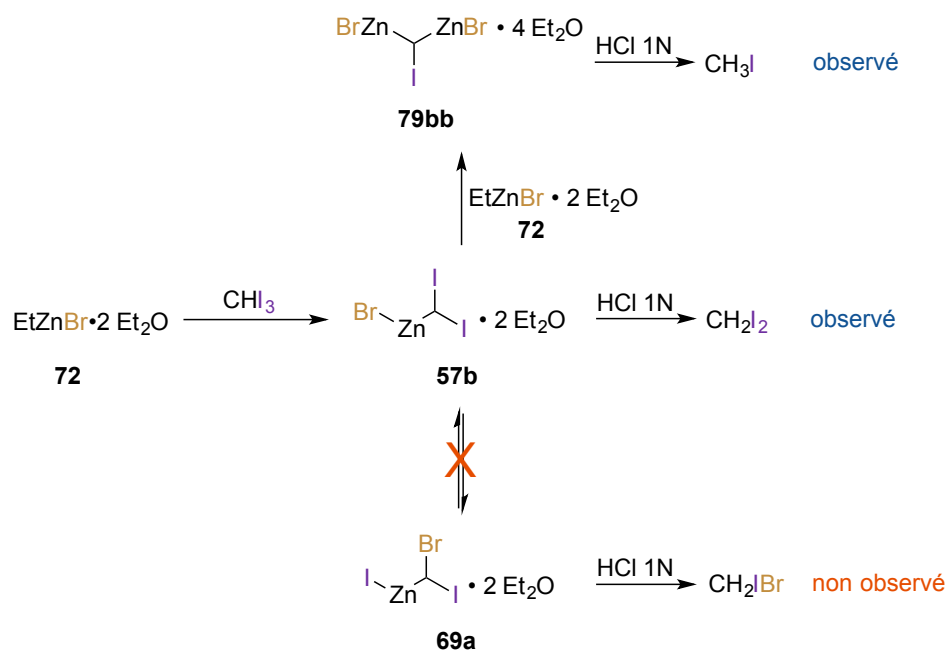


**Figure 31.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnBr}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,14 équiv.) utilisé comme étalon interne.



**Figure 32.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

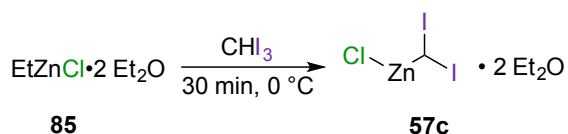
**Schéma 108.** Récapitulatif des carbénoïdes et produits de parachèvement observés.



#### 5.2.2.2 Étude du système chlorure d'éthylzinc / iodoforme

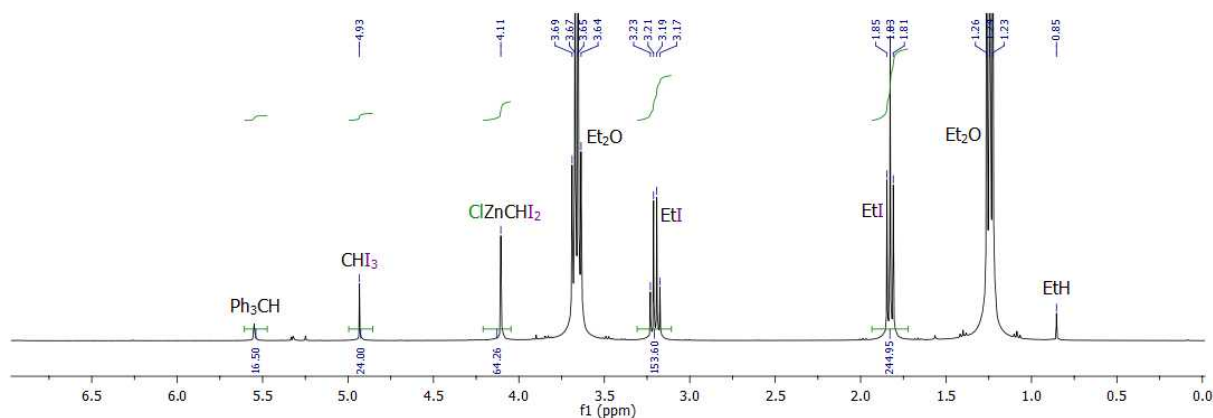
Le chlorure de (diiodométhyl)zinc **57c** a par la suite été synthétisé suivant le même protocole en remplaçant le bromure d'éthylzinc par le chlorure correspondant (Schéma 109). Encore une fois, un brouillage d'halogènes sur ce carbénoïde menant à l'iodure de (chloriodométhyl)zinc **83a** ou tout autre carbénoïde chloré semble peu probable, le chlore étant déjà sur le zinc.

**Schéma 109.** Protocole de formation du chlorure de (diiodométhyl)zinc **57c**.

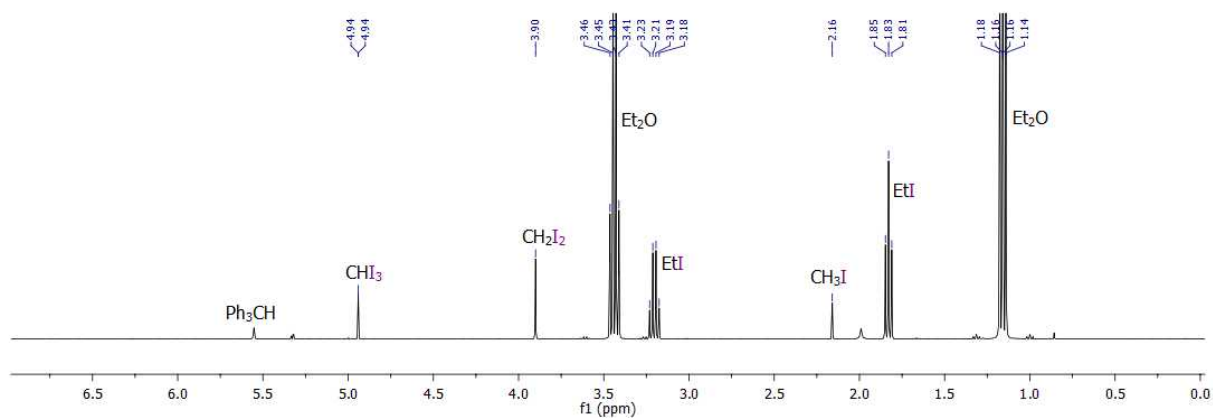


Comme attendu, seul le carbénoïde **57c** formé initialement a été observé sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , avec un rendement de 64% (Figure 33). Le déplacement chimique de ce carbénoïde est encore une fois plus bas que ses homologues iodure **57a** et bromure **57b** (4,11 vs 4,13 ppm et 4,21 ppm, respectivement) certainement dû à l'électronégativité plus importante du contre-ion. Le parachèvement acide de la réaction nous a ici aussi montré le signal correspondant à l'iodométhane, traduisant la présence du zinciocarbénoïde **79cc** dans notre mélange réactionnel.

(Figure 34). Le seul dihalométhane encore une fois observé est ici aussi le diiodométhane, confirmant l'absence de brouillage dans ce système (Schéma 110).

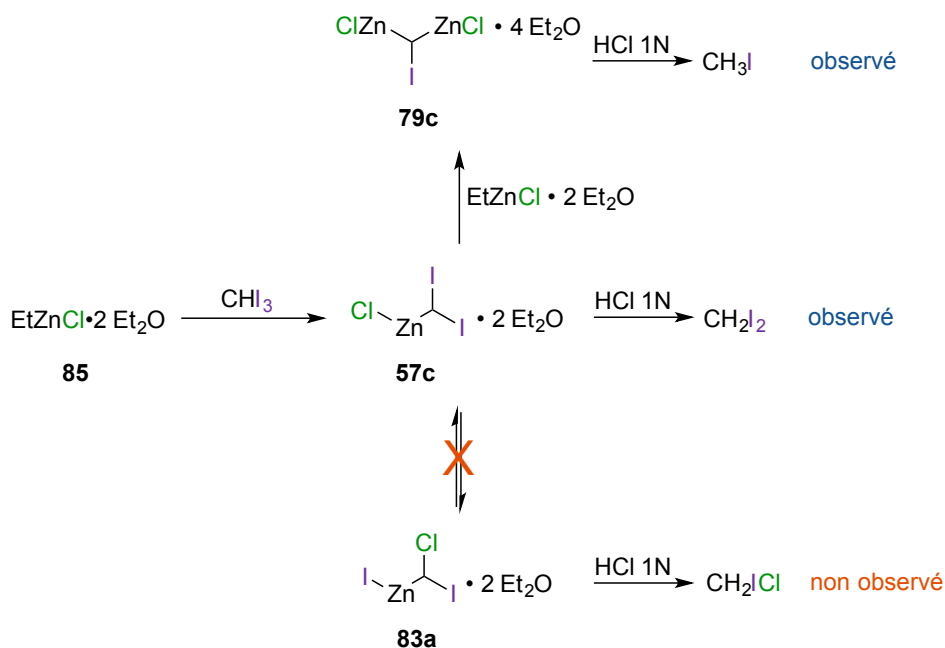


**Figure 33.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHI}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,17 équiv.) utilisé comme étalon interne.



**Figure 34.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

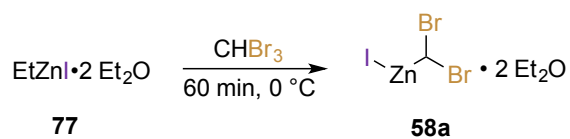
**Schéma 110.** Récapitulatif des carbénoïdes et produits de parachèvement observés.



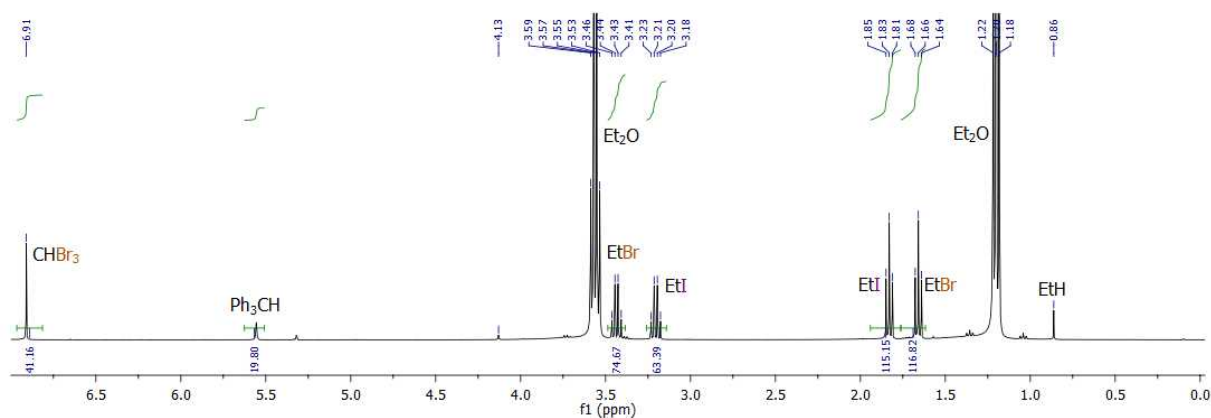
### 5.2.2.3 Étude du système iodure d'éthylzinc / bromoforme

Dans le système suivant, nous avons utilisé le bromoforme associé à l'iodure d'éthylzinc dans le but de synthétiser l'iodure de (dibromométhyl)zinc **58a** (Schéma 111). Comme mentionné précédemment, le temps de réaction entre ces deux réactifs a été augmenté à 60 minutes dans le but d'atteindre la complétion de la réaction tout en employant un haloforme moins réactif. Selon les tendances observées précédemment, un brouillage d'halogène devrait arriver dans ce système afin de former le bromure de (bromoiodo)méthylzinc **69b** et possiblement d'autres carbénoïdes iodés où l'halogène le plus électronégatif serait positionné sur le zinc.

**Schéma 111.** Protocole de formation de l'iodure de (dibromométhyl)zinc **58a**.

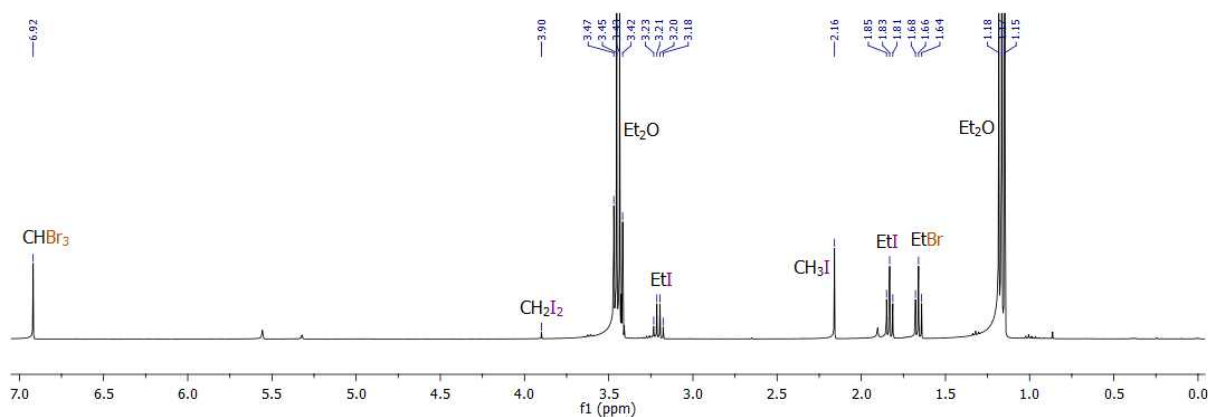


De manière surprenante, le spectre obtenu par RMN  $^1\text{H}$  ne nous a montré que des traces de ce qui semble être un diiodocarbénoïde à 4,13 ppm, et aucun autre carbénoïde n'a pu être détecté (Figure 35). On peut cependant voir que seulement 40% du bromoforme de départ n'est présent, signifiant une consommation de 60%. On peut aussi remarquer que près de 30% de bromoéthane ont été générés et sont étrangement accompagnés de la même quantité d'iodoéthane.



**Figure 35.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,20 équiv.) utilisé comme étalon interne.

Le parachèvement de la réaction nous a lui aussi apporté des indices précieux sur les mécanismes prenant place dans ce système : de l'iodométhane a été observé en grande quantité, signifiant qu'un iodozinciocarbénoïde a été formé de manière majoritaire (Figure 36).



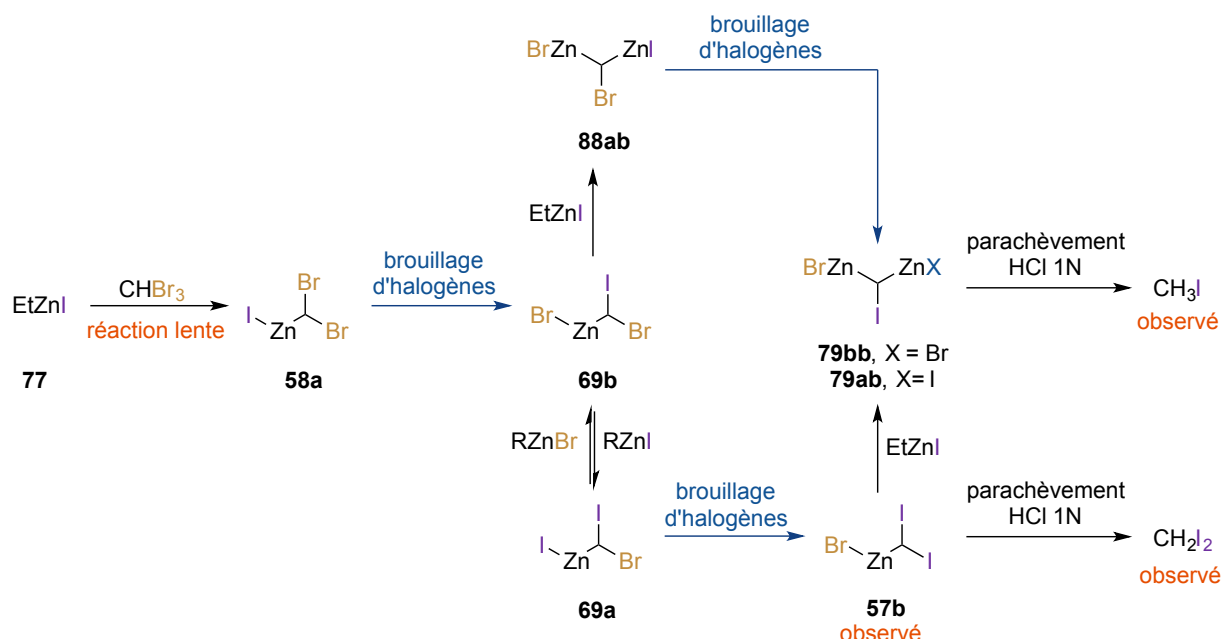
**Figure 36.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du précédent mélange réactionnel parachevé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N.

Avec ces informations, nous pensons que la première étape est la réaction lente entre l'iodure d'éthylzinc et le bromoforme, menant à la formation du dibromocarbénoïde **58a** (Schéma 112). Nous avons cependant vu que les brouillages d'halogènes favorisent le positionnement de l'halogénure le plus dur / électronégatif sur le zinc. Un tel brouillage peut donc avoir lieu sur ce carbénoïde entre l'iodure et un des atomes de brome afin de former le bromure de (bromiodométhyl)zinc **69b**. À partir de ce moment, deux chemins sont possibles :

- Une autre molécule d'iodure d'éthylzinc peut réagir cette fois rapidement avec l'iode nouvellement installé et ainsi former le zinciocarbénoïde **88ab**. Après un second brouillage d'halogènes lui aussi favorisé par le placement du brome sur le zinc, le zinciocarbénoïde **79bb** portant une liaison carbone-iode serait formé.
- Un équilibre de Schlenk peut aussi arriver entre le bromure de (bromiodométhyl)zinc **68b** et un iodure de zinc en solution, menant ultimement au diiodocarbénoïde **57b** après un second brouillage d'halogènes. Celui-ci pourrait alors lui aussi réagir avec une molécule d'iodure d'éthylzinc afin de former le zinciocarbénoïde **79ab**.

Après parachèvement acide, ces zinciocarbénoïdes **79** amèneraient tous les deux à la formation de l'iodométhane observé. Le diiodométhane proviendrait quant à lui du parachèvement des traces du diiodocarbénoïde **57b**, lui aussi observé dans le spectre avant le parachèvement (Figure 35).

**Schéma 112.** Mécanisme réactionnel expliquant l'apparition des produits observés dans le système EtZnI / CHBr<sub>3</sub>.<sup>a</sup>

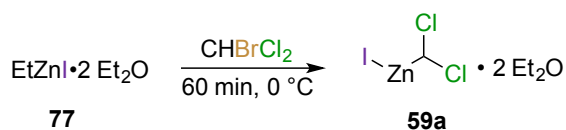


<sup>a</sup>Molécules d'éther diéthylique non représentées à des fins de clarté.

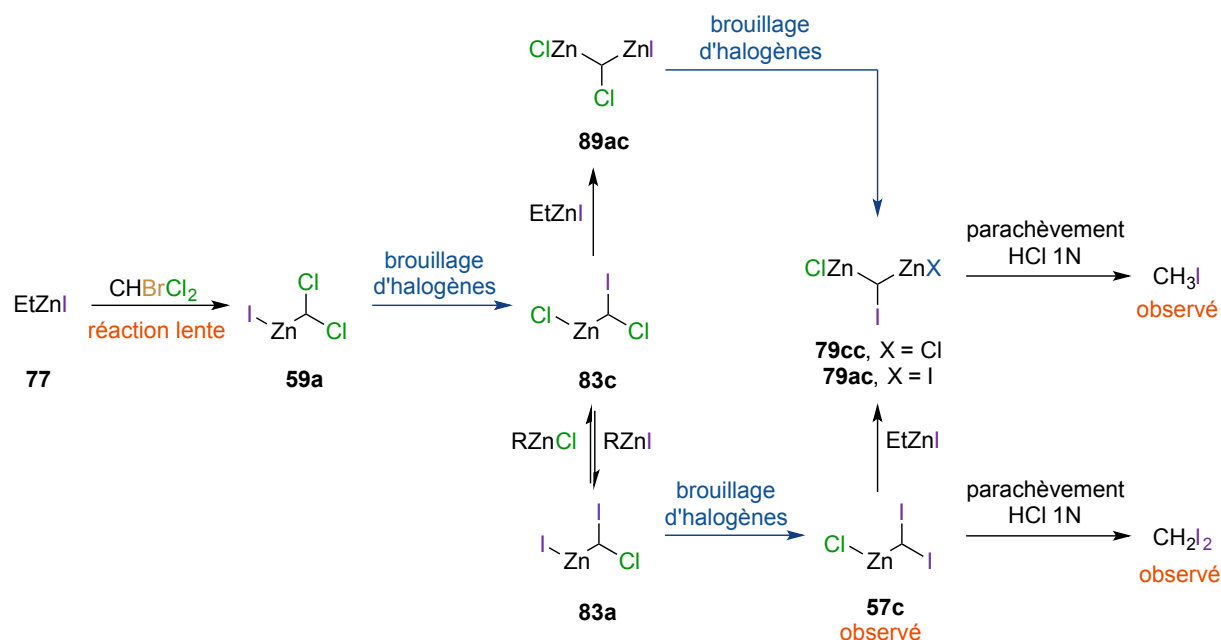
#### 4.2.2.4 Étude du système iodure d'éthylzinc / bromodichlorométhane

Dans ce système, l'iodure d'éthylzinc a été mélangé au bromodichlorométhane dans le but de générer en premier lieu l'iodure de (dichlorométhyl)zinc **59a** (Schéma 113). Ce composé serait théoriquement prompt à subir un brouillage d'halogènes afin de former le chlorure de (chloriodométhyl)zinc **83c**. Étant donné la faible réactivité de l'haloforme de départ cependant, il serait plausible de penser que cette réaction aboutisse au même résultat que le système précédent à cause de la réaction plus rapide de ce carbénoïde **83c** avec l'iodure d'éthylzinc **77** (Schéma 114).

**Schéma 113.** Protocole de formation de l'iodure de (dichlorométhyl)zinc **59a**.



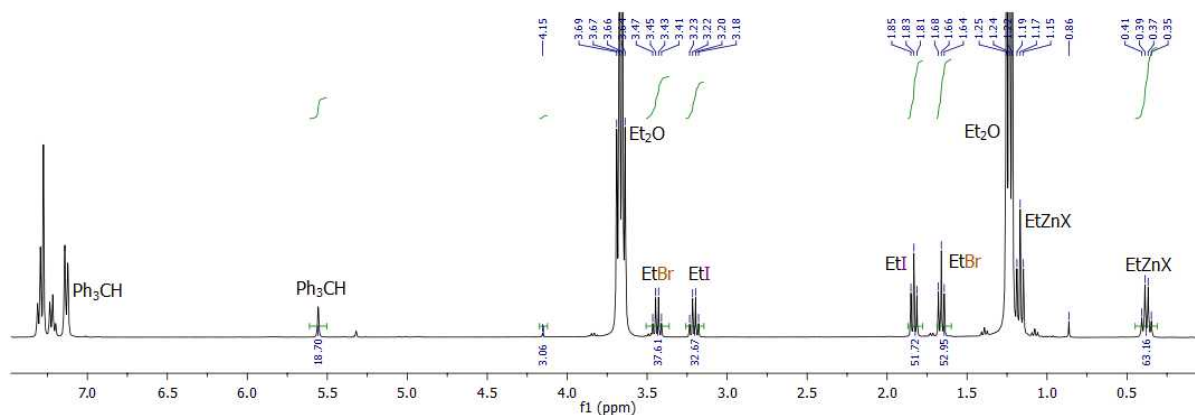
**Schéma 114.** Mécanisme réactionnel supposés dans le système EtZnI / CHBrCl<sub>2</sub>.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Molécules d'éther diéthylique non représentées à des fins de clarté.

Le spectre enregistré lors de cette expérience nous a montré une réaction incomplète, des chaînes éthylzinc étant toujours présentes (Figure 37). Cela traduit la plus faible réactivité du bromodichlorométhane par rapport au bromoforme, lequel était déjà problématique lors de la mise au point de la réaction de chlorocyclopropanation (*cf.* Chapitre 4). En ce qui concerne les carbénoïdes, seules des traces d'un diiodocarbénoïde sont observées à 4,15 ppm, comme précédemment. Ici aussi, du bromoéthane et de l'iodoéthane sont présents dans un ratio 1:1. Ce système donne donc les mêmes résultats que le précédent dû à la réaction plus lente entre l'halogénure et l'haloforme de départ, expliqué par le mécanisme précédent (Schéma 114).



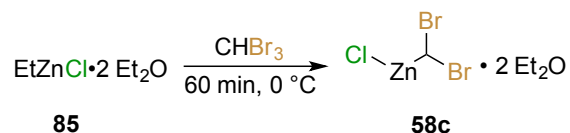


**Figure 37.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnI}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBrCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,19 équiv.) utilisé comme étalon interne.

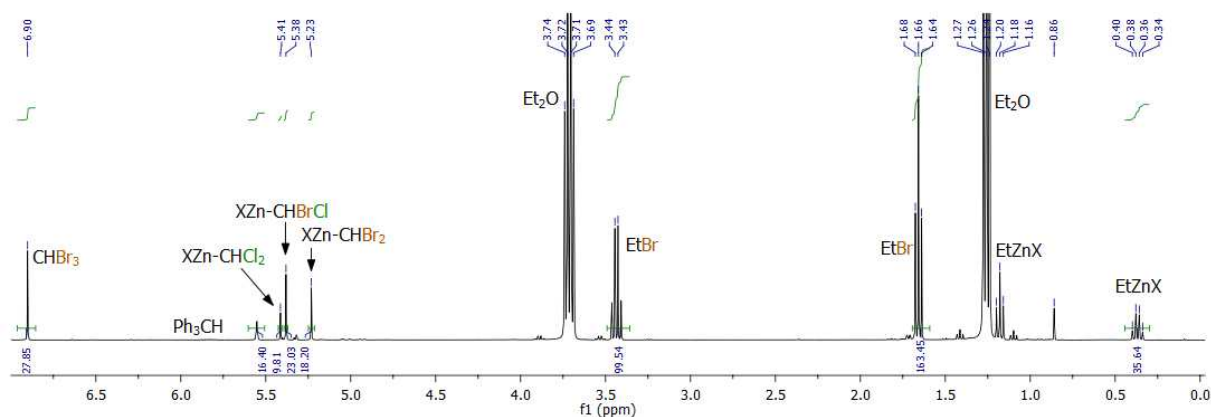
#### 4.2.2.5 Étude du système chlorure d'éthylzinc / bromoforme

Le dernier système étudié a eu pour but la synthèse du chlorure de (dibromométhyl)zinc **58c** en utilisant le bromoforme et le chlorure d'éthylzinc (Schéma 115).

**Schéma 115.** Protocole de formation du chlorure de (dibromométhyl)zinc **58c**.

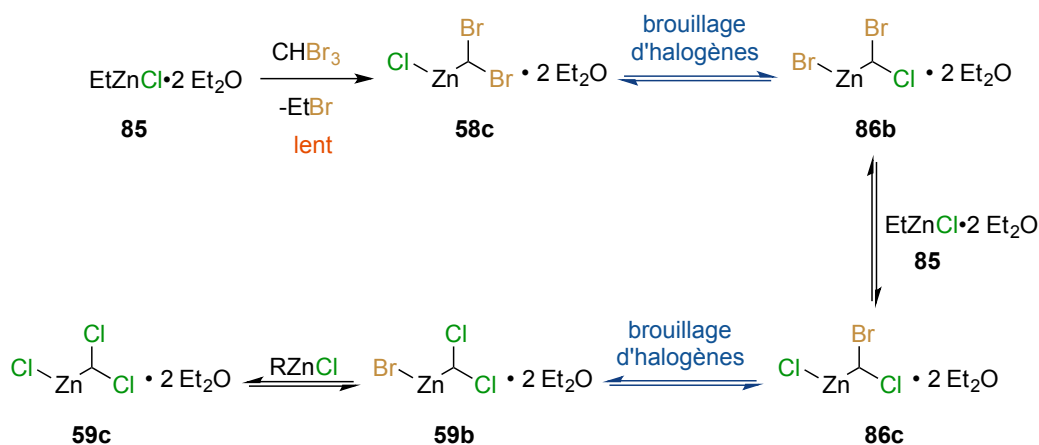


Le spectre obtenu nous a montré une réaction incomplète avec près de 20% de chaînes éthylzinc restantes, même après une heure de réaction (Figure 38). En ce qui concerne les carbénoïdes, le résultat obtenu est très similaire à ceux des systèmes étudiés dans le chapitre 4 : les trois types de carbénoïdes (dibromométhyl)zinc **58**, (bromochlorométhyl)zinc **86** et (dichlorométhyl)zinc **59** sont obtenus dans un ratio 2:2,3:1 grâce à la succession de plusieurs brouillages et équilibres de Schlenk (Schéma 116).



**Figure 38.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un mélange  $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CHBr}_3/\text{Et}_2\text{O}$  (0,5:0,5:1:2) dans le dichlorométhane deutéré après 60 minutes.  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (0,16 équiv.) utilisé comme étalon interne.

**Schéma 116.** Mécanisme de formation des différents carbénoïdes observés.



## 5.3 Conclusion de l'étude

Afin de comprendre et de pouvoir anticiper les brouillages d'halogènes, nous avons étudié différents systèmes de carbénoïdes monohalogénés dans un premier temps, puis de carbénoïdes d'halocyclopropanations. Au final, plusieurs conclusions peuvent être tirées :

- Le carbénoïde favorisé lors d'un brouillage d'halogènes sera celui où l'halogène le plus électronégatif sera sur le zinc;

- De ce fait, un système comportant un atome d'iode tendra inévitablement vers la formation exclusive de composés où l'iode est sur le carbone;
- Les atomes de brome et de chlore sont quant à eux peu différenciables, menant à l'obtention de mélanges lorsque présents dans un même système dans les conditions décrites.
- Un haloforme ne comportant pas d'atome d'iode réagira lentement avec le zincique, permettant d'éventuels brouillages d'halogènes et possiblement des réactions secondaires comme la formation de zinciocarbénoïdes si l'iodure d'éthylzinc est utilisé.

Afin d'expliquer ces tendances, nous avons émis l'hypothèse qu'il y avait des différences d'entropie entre deux carbénoïdes reliés par un brouillage d'halogène. Il paraît en effet logique de penser que la variation d'entropie devienne le facteur prépondérant dans l'équation de Gibbs et rende le facteur variation d'enthalpie négligeable, les études RMN étant réalisées à température ambiante (Figure 39). Il serait alors intéressant de répéter ces expériences en changeant la température d'acquisition des spectres : plus la température sera abaissée, plus le facteur  $\Delta H$  devrait reprendre de l'importance et influencer sur la composition de chaque mélange à l'équilibre.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

**variation d'enthalpie libre de Gibbs**

< 0 pour qu'un processus soit spontané  
= 0 quand l'équilibre est atteint

**variation d'enthalpie**

- différence de stabilité entre deux systèmes  
- dans les cas étudiés, favorise les espèces minoritaires

**variation d'entropie**

désordre / degrés de liberté du système  
- à basse température, facteur négligeable  
- à haute température, forte contribution

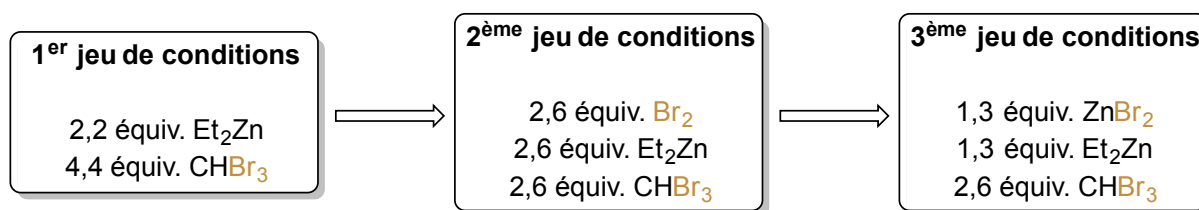
**Figure 39.** Équation de l'enthalpie libre de Gibbs

Il est cependant à noter que dans tous les exemples décrits, les calculs effectués ne tiennent pas compte la stabilité des complexes formés avec les deux molécules d'éther, mais seulement des carbénoïdes en tant que tels. Des études computationnelles sont en cours afin de vérifier nos affirmations quant à la stabilité de chaque espèce en prenant en compte ces paramètres.

## Chapitre 6. Conclusion et perspectives

### 5.1 Bromocyclopropanation : mise au point et premiers pas dans l'étude de carbénoïdes

Les premiers travaux décrits dans cette thèse avaient au tout début un objectif modeste, à savoir l'adaptation des conditions déjà existantes d'iodo- et de chlorocyclopropanation pour le développement d'une réaction de bromocyclopropanation stéréosélective d'alcools allyliques. Après avoir mis au point la première version de cette réaction en utilisant du bromoforme et de l'éther diéthylique et en voulant peaufiner d'avantage notre optimisation, nous nous sommes intéressés à la nature de l'espèce active, ce qui nous a poussé à mener différentes études par RMN. Ces études ont alors fait prendre une toute nouvelle dimension à ce projet, permettant la compréhension du mécanisme de formation du carbénoïde jusqu'à présent peu optimale ainsi que la caractérisation de ce dernier. Grâce à cela, de nouvelles conditions ont pu être mises au point, réduisant de manière significative les quantités des différentes ressources utilisées (Figure 40), tout en améliorant les rendements obtenus.

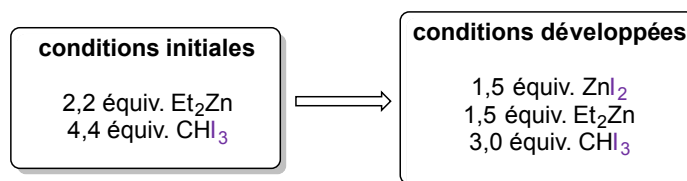


**Figure 40.** Différentes versions de la réaction de bromocyclopropanation.

### 5.2 Iodocyclopropanation : transposition des conditions de bromocyclopropanation

Une fois les travaux sur la bromocyclopropanation terminés, nous nous sommes rendu compte que les réactions d'iodo- et de chlorocyclopropanations stéréosélectives décrites par notre groupe pouvaient potentiellement être elles-aussi améliorées. Nous avons ainsi pu synthétiser le diiodocarbénoïde de type Simmons-Smith et améliorer sa formation en calquant

la réaction de bromocyclopropanation. Encore une fois, les quantités de ressources utilisées ont pu être diminuées grâce à l'utilisation de sels de zinc, et les rendements globalement améliorés.



**Figure 41.** Amélioration des conditions d'iodocyclopropanation.

### 5.3 Chlorocyclopropanation : tentatives d'amélioration, brouillages d'halogènes et triflate de zinc

Après avoir amélioré la réaction d'iodocyclopropanation, nous avons voulu revisiter celle de chlorocyclopropanation. Comme dans les méthodologies précédentes, une quantité importante de l'haloforme de départ était utilisé. Cet haloforme s'est qui plus est révélé être non commercial et difficile à synthétiser. Nous nous sommes alors tournés vers le bromodichlorométhane, pouvant hypothétiquement permettre la synthèse du chlorure de (dichlorométhyl)zinc. Nous avons cependant été freinés par la faible réactivité des réactifs, et les remplacements du chlorure d'éthylzinc par le bromure correspondant ou du bromodichlorométhane par le dibromochlorométhane nous ont permis d'observer dans chaque cas des mélanges de carbénoïdes dûs à des mécanismes de brouillages d'halogènes. Dans le but de supprimer ces brouillages, nous avons utilisé le triflate de zinc à la place des halogénures normalement utilisés. Après une longue optimisation, une nouvelle méthodologie de chlorocyclopropanation a été décrite.

### 5.4 Étude des brouillages d'halogènes

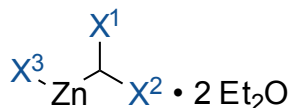
Ayant mis en exergue les brouillages d'halogènes dans le chapitre précédent, nous avons voulu investiguer ces échanges de manière systématique afin de comprendre leurs tendances ainsi que les causes. Nous avons commencé par étudier les carbénoïdes simples halogénures

d'(halométhyl)zinc, puis nous avons étendu notre étude aux carbénoïdes d'halocyclopropanations. Nous avons alors compris que l'entropie jouait un rôle primordial dans ces échanges, et que le carbénoïde majoritaire dans chaque système porterai l'halogène le plus électronégatif sur l'atome de zinc. Ces études ont aussi montré que les carbénoïdes de type Simmons-Smith synthétisés n'équilibraient probablement pas en carbénoïdes de type Wittig-Denmark dans nos conditions réactionnelles.

## 5.5 Caractérisation de carbénoïdes

Le fil conducteur de ce doctorat aura été la caractérisation des différents carbénoïdes de zinc. Au total, ce sont 11 espèces qui ont pu être référencés dans des conditions très proches des conditions utilisées lors des réactions de cyclopropanation (Tableau 24). Les carbénoïdes constitués à la fois d'atomes de brome et de chlore n'ont cependant pas été référencés séparément, les contre-ions étant incertains dans chaque système.

**Tableau 24.** Carbénoïdes caractérisés au cours de ce doctorat.



Entrée	Carbénoïde	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Déplacement <sup>1</sup> H (ppm) <sup>a</sup>	Déplacement <sup>13</sup> C (ppm) <sup>a,b</sup>
1	<b>58b</b>	Br	Br	Br	5,22	38
2	<b>57a</b>	I	I	I	4,21	-36
3	<b>59c</b>	Cl	Cl	Cl	5,41	67
4	<b>86</b>	Cl	Br	Br/Cl	5,38	53 <sup>c</sup>
5	<b>25a</b>	I	H	I	1,73	-14
6	<b>25b</b>	I	H	Br	1,61	n.d.
7	<b>25c</b>	I	H	Cl	1,53	n.d.

8	<b>31b</b>	Br	H	Br	2,37	16
9	<b>31c</b>	Br	H	Cl	2,34	n.d.
10	<b>30c</b>	Cl	H	Cl	2,75	29,0
11	<b>30b</b>	Cl	H	Br	2,76	n.d.

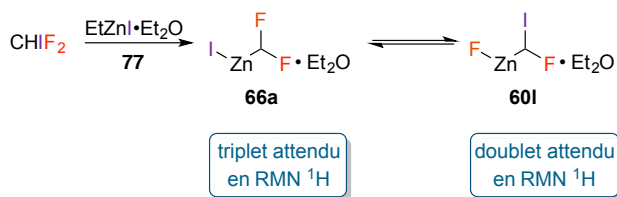
<sup>a</sup>CHDCl<sub>2</sub> résiduel utilisé comme référence de déplacement chimique. <sup>b</sup>Corrélié avec le déplacement chimique <sup>1</sup>H par expériences HSQC. <sup>c</sup>Approximé grâce au spectre HSQC, déviation non corrigée.

## 5.6 Perspectives

### 5.5.1 Accroissement des connaissances : caractérisations de carbénoïdes

Un seul carbénoïde d'halocyclopropanation utilisé par notre groupe n'a pas encore été caractérisé : le fluorure de (fluoroiodométhyl)zinc **60I**, responsable de la réaction de fluorocyclopropanation.<sup>75</sup> Ce carbénoïde est obtenu par brouillage d'halogènes sur l'iodure de (difluorométhyl)zinc **66a**, lui-même synthétisé en utilisant de l'iodure d'éthylzinc **77** avec du difluoroiodométhane en présence d'un équivalent d'éther diéthylique. Une étude RMN de ce système permettrait de confirmer directement la structure de ce réactif, le signal attendu étant un doublet en raison du couplage du proton observé avec l'atome de fluor voisin (Schéma 117).

**Schéma 117.** Carbénoïdes présents durant la réaction de fluorocyclopropanation et restants à caractériser.



Toujours en termes de caractérisations, nous avons vu dans plusieurs chapitres la formation parasite de différents zinciocarbénoïdes, ayant prouvé auparavant leur utilité pour la synthèse de zinciocyclopropanes.<sup>85</sup> Dans chacun des cas décrits tout au long de cette thèse cependant, ces espèces n'ont jamais été caractérisées, présumées polymériques et trop

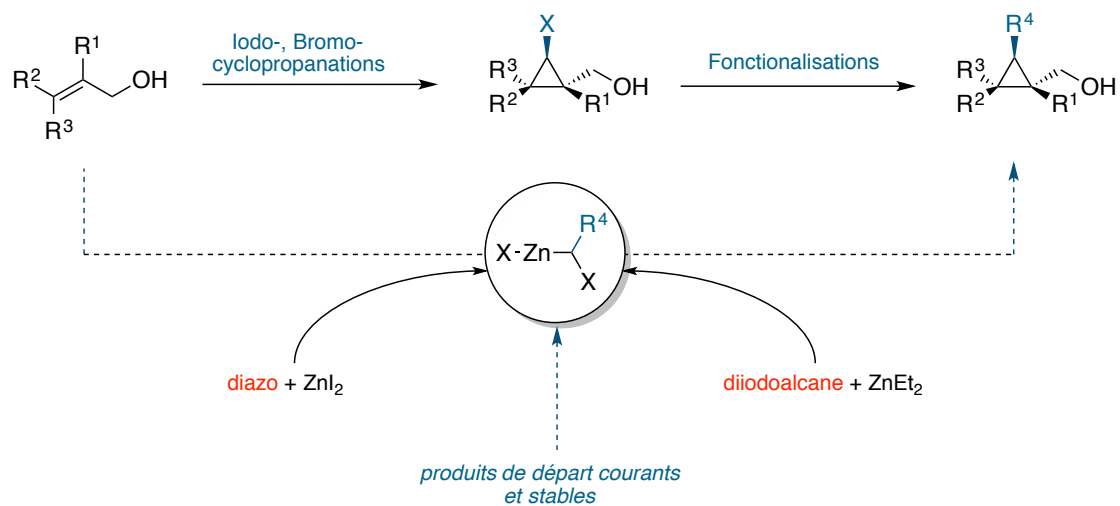
insolubles. Il serait intéressant de remplacer l'éther diéthylique par un additif assez coordonnant capable de rompre les agrégats supposés et d'ainsi permettre à ces espèces de rester dans la phase liquide et d'être caractérisées par RMN. On peut par exemple penser à des dérivés de bipyridine ou d'éthers couronnes, précédemment utilisés pour la cristallisation et l'analyse par diffraction des rayons X de carbénoïdes.

### 5.5.2 Développement de nouvelles méthodes synthétiques : synthèse de cyclopropanes substitués

Dans l'introduction de cette thèse, nous avons vu que les différents halocyclopropanes peuvent être rassemblés en deux sous-catégories en fonction de leurs utilités : les fluoro- et chlorocyclopropanes d'un côté, étant utilisés tels quels par les compagnies pharmaceutiques ; les bromo- et iodocyclopropanes de l'autre, étant principalement vus comme des intermédiaires fonctionnalisables. De ce fait, il serait intéressant de développer des méthodologies permettant directement la synthèse de cyclopropanes substitués sans passer par ces intermédiaires en utilisant des carbénoïdes de zinc substitués. Bien que certaines méthodes aient déjà vu le jour dans ce domaine,<sup>96,53b,97,98</sup> le plus gros défi reste la disponibilité des précurseurs de ces carbénoïdes, étant généralement des composés diazoïques explosifs ou des *gem*-dihaloalcane peu stables.<sup>99</sup> Utiliser des réactifs plus courants comme des aldéhydes et les dériver *in situ* en dihaloalcane puis en carbénoïdes s'avèrerait être une méthode polyvalente (Schéma 118).<sup>100</sup>



**Schéma 118.** Synthèse de cyclopropanes en utilisant des carbénoïdes de zinc substitués.



## Bibliographie

- <sup>1</sup> de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 809.
- <sup>2</sup> (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845. (b) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
- <sup>3</sup> Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433.
- <sup>4</sup> Foote, K. M.; Blades, K.; Cronin, A.; Fillery, S.; Guichard, S. S.; Hassall, L.; Hickson, I.; Jacq, X.; Jewsbury, P. J.; McGuire, T. M.; Nissink, J. W. M.; Odedra, R.; Page, K.; Perkins, P.; Suleman, A.; Tam, K.; Thommes, P.; Broadhurst, R.; Wood, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2125.
- <sup>5</sup> Recherche Reaxys en date du 10 Janvier 2017, substructure cyclopropane recherchée, filtre « availability : approved drug ».
- <sup>6</sup> Holan, G. *Nature* **1969**, *221*, 1025.
- <sup>7</sup> (a) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344. (b) Brevet : US2003/45544 A1, **2003**.
- <sup>8</sup> Brevets : US2003/229087 A1, **2003**. ; WO2004/20 A1, **2003**.
- <sup>9</sup> Brevet : WO2003/61698 A1, **2003**. ; Nakazato, A.; Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Ohta, H.; Yoshikawa, R.; Itoh, M.; Nakamura, M.; Chaki, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4570.
- <sup>10</sup> Kawanaka, Y.; Kobayashi, K.; Kusuda, S.; Tatsumi, T.; Murota, M.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Fujii, A.; Hirai, K.; Naka, M.; Komeno, M.; Odagaki, Y.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1723. ; Brevet : EP1426060 A1, **2004**.
- <sup>11</sup> Dalisay, D. S.; Morinaka, B. I.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7552.
- <sup>12</sup> (a) Skepper, C. K.; MacMillan, J. B.; Zhou, G.-X.; Masuno, M. N.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4150. (b) MacMillan, J. B.; Xiong-Zhou, G.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3699. (c) Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 679.

<sup>13</sup> (a) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085. (b) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243.

<sup>14</sup> Pour l'approche du groupe de Olivo pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside A, voir : Olivo, H. F.; Velázquez, F.; Trevisan, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4055.

<sup>15</sup> Pour l'approche du groupe de Evans pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside A, voir : (a) Evans, D. A.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 503. (b) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654. (c) Evans, D. A.; Burch, J. D.; Hu, E.; Jaeschke, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671.

<sup>16</sup> Pour l'approche du groupe de Paterson pour la synthèse du motif chlorocyclopropane des callipeltoside aglycon et A, voir : (a) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Marquez, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 603. (b) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477.

<sup>17</sup> Pour l'approche du groupe de Trost pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside A, voir : (a) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 841. (b) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.

<sup>18</sup> Pour l'approche du groupe de Panek pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside A, voir : Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383.

<sup>19</sup> Pour l'approche du groupe de MacMillan pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside C, voir : Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, d.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568.

<sup>20</sup> Pour l'approche du groupe de Hoyer pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la callipeltoside A, voir : Hoyer, T. R.; Danielson, M. E.; May, A. E.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052.

<sup>21</sup> Pour l'approche du groupe de Ley pour la synthèse du motif chlorocyclopropane des callipeltosides A, B et C, voir : (a) Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9366. (b) Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Turner, R. M.; Gold, J.; Shaw, D. M.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 13261.

- <sup>22</sup> Pour l'approche du groupe de Zakarian pour la synthèse du motif chlorocyclopropane de la Muironolide A, voir : Xiao, Q.; Young, K.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5907.
- <sup>23</sup> Walborsky, H. M.; Impastato, F. J.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3283.
- <sup>24</sup> Pour une revue sur les cyclopropylmétaux et leurs fonctionnalisations, voir : Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.
- <sup>25</sup> Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12031.
- <sup>26</sup> Piers, E.; Jean, M.; Marrs, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5075.
- <sup>27</sup> Falck, J. R.; Mekonnen, B.; Yu, J.; Lai, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096.
- <sup>28</sup> (a) Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 361. (b) Rauhut, C. B.; Cervino, C.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synlett* **2009**, *2009*, 67.
- <sup>29</sup> Pour un exemple d'insertion directe de zinc(0) dans différents halocyclopropanes, voir : Daichi, S.; Kenta, Y.; Kazuya, S.; Yoshinori, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 818.
- <sup>30</sup> Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718.
- <sup>31</sup> Charette, A. B.; Pereira De Freitas-Gil, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809.
- <sup>32</sup> de Carné-Carnavalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956.
- <sup>33</sup> Wu, X.; Lei, C.; Yue, G.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9601.
- <sup>34</sup> (a) Shenvi, R. A.; Guerrero, C. A.; Shi, J.; Li, C.-C.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241. (b) Shi, J.; Manolikakes, G.; Yeh, C.-H.; Guerrero, C. A.; Shenvi, R. A.; Shigehisa, H.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014.
- <sup>35</sup> Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468.
- <sup>36</sup> (a) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.; Banning, J.; Rubin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6906. (b) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1488. (c) Prosser, A. R.; Banning, J. E.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3968. (d) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Alnasleh, B. K.; Smarker, J.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3968. (e) Ryabchuk, P.; Rubina, M.; Xu, J.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1752. (f) Banning, J. E.; Gentillon, J.; Ryabchuk, P. G.; Prosser, A. R.; Rogers, A.; Edwards, A.; Holtzen, A.; Babkov, I. A.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7601. (g) Ryabchuk, P.; Edwards, A.; Gerasimchuk, N.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6010. (h) Masliver, V. A.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8993.

- <sup>37</sup> Pour une approche similaire sur des chlorocyclopropanes, voir : Zhang, M.; Luo, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1335.
- <sup>38</sup> Ryabchuk, P.; Matheny, J. P.; Rubina, M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6272.
- <sup>39</sup> (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.
- <sup>40</sup> Pour une comparaison analogue entre les carbènes et carbénoïdes d'or, voir : Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 7332.
- <sup>41</sup> Boche, G.; Lohrenz, J. C. W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 697.
- <sup>42</sup> Montgomery, C. D. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*, 1653.
- <sup>43</sup> Emschwiller, G. C. R. *Hebd. Seance Acad. Sci.* **1929**, *188*, 1555.
- <sup>44</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256. (c) Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1337. (d) Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1347. (e) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: **2004**.
- <sup>45</sup> Tout au long de cette thèse, les carbénoïdes seront numérotés en suivant les règles suivantes : le nombre sera attribué en fonction des halogènes présents sur le carbone, alors que la lettre attenante correspondra au contre-ion du zinc (**a** pour I, **b** pour Br, **c** pour Cl, **d** pour un biscarbénoïde, **e** pour un groupement éthyl, etc.). Un carbénoïde désigné seulement par son numéro correspond à un carbénoïde dont le contre-ion n'est pas connu ou à l'ensemble de ces carbénoïdes.
- <sup>46</sup> Pour une revue extensive de la réaction dite de Simmons-Smith, voir : Charette, A. B.; Beauchemin, A., Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
- <sup>47</sup> Winstein, S.; Sonnenberg, J.; De Vries, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523.
- <sup>48</sup> (a) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197. (b) Pasco, M.; Gilboa, N.; Mejuch, T.; Marek, I. *Organometallics* **2013**, *32*, 942.
- <sup>49</sup> Fabisch, B.; Mitchell, T. N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, 219.
- <sup>50</sup> (a) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652. (b) Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 1.

- <sup>51</sup> (a) Wittig, G.; Wingler, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 656, 18. (b) Wittig, G.; Wingler, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2146.
- <sup>52</sup> Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353.
- <sup>53</sup> (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, 24, 53. (b) Nishimura, J.; Furukawa, J.; Kawabata, N.; Kitayama, M. *Tetrahedron* **1971**, 27, 1799.
- <sup>54</sup> Miyano, S.; Yamashita, J.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1946.
- <sup>55</sup> Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 892.
- <sup>56</sup> Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974.
- <sup>57</sup> (a) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8621. (b) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 327.
- <sup>58</sup> Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4539.
- <sup>59</sup> Charette, A. B.; Beauchemin, A.; Francoeur, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8139.
- <sup>60</sup> (a) Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12440. (b) Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1244.
- <sup>61</sup> Long, J.; Xu, L.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5226.
- <sup>62</sup> Lévesque, É.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1490.
- <sup>63</sup> Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2341.
- <sup>64</sup> (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2651. (b) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1081. (c) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11943. (d) Charette, A.; Lebel, H.; Gagnon, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8845. (e) *Org. Synth.* 1999, 76, 86. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 2004; Collect. Vol. XX, 613.
- <sup>65</sup> Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1375.
- <sup>66</sup> Sotaro, M.; Harukichi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3257.
- <sup>67</sup> Miyano, S.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 364.
- <sup>68</sup> Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3665.
- <sup>69</sup> Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3483.
- <sup>70</sup> Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3487.

- <sup>71</sup> (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138. (b) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954.
- <sup>72</sup> A. Nugent, W. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.
- <sup>73</sup> Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 11829.
- <sup>74</sup> Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14784.
- <sup>75</sup> Beaulieu, L.-P. B.; Schneider, J. F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819.
- <sup>76</sup> Hine, J.; Butterworth, R.; Langford, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 819.
- <sup>77</sup> Cao, P.; Duan, J.-X.; Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 737.
- <sup>78</sup> Navuluri, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4288.
- <sup>79</sup> Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4539.
- <sup>80</sup> Durant ses travaux de doctorat, Alexandre Gagnon a été le premier de notre groupe à tenter une réaction de bromocyclopropanation en utilisant le bromoforme, sur un système différent de celui présenté dans cette thèse. Cette étude n'a pas été publiée.
- <sup>81</sup> Voir partie expérimentale.
- <sup>82</sup> Bruno, N. C.; Tudge, M. T.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916.
- <sup>83</sup> Voir partie expérimentale.
- <sup>84</sup> Pour une étude théorique détaillée des états de transitions de cyclopropanations d'alcools allyliques employant l'auxiliaire dioxaborolane, voir : (a) Wang, T.; Liang, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9343. (b) Wang, T.; Liang, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13762.
- <sup>85</sup> Pour des exemples d'utilisation de zinciocyclopropanations en utilisant des zinciocarbénoïdes, voir : (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386. (b) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140.
- <sup>86</sup> Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624.
- <sup>87</sup> (a) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. (b) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.
- <sup>88</sup> (a) Li, D. B.; Ng, S.-C.; Novak, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5923. (b) Pelletier, G.; Lie, S.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5464.

<sup>89</sup> Voir partie expérimentale.

<sup>90</sup> Pour les caractérisations de carbénoïdes par le groupe Denmark, voir : (a) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 723. (b) Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2592.

<sup>91</sup> Voir partie expérimentale.

<sup>92</sup> Voir partie expérimentale.

<sup>93</sup> Voir partie expérimentale.

<sup>94</sup> (a) Chan, J. H.-H.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6406. (b) Dauben, W. G.; Berezin, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 468. (c) Sawada, S.; Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2669.

<sup>95</sup> Charette, A. B.; Marcoux, J.-F.; Bélanger-Gariépy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6792.

<sup>96</sup> (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3495. (b) Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647.

<sup>97</sup> (a) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1090. (b) Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett.* **2002**, *1*, 176.

<sup>98</sup> Pour les travaux sur la synthèse de carbénoïdes de zinc substitués en utilisant des composés diazo, voir : Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633 et [62].

<sup>99</sup> Concernant la synthèse de diiodoalcane, voir : (a) Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4731. (b) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097.

<sup>100</sup> Pour voir l'approche de Motherwell pour la synthèse de cyclopropanes substitués utilisant des aldéhydes comme précurseurs de carbénoïdes, voir : (a) Motherwell, W. B.; Roberts, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1582. (b) Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 219.



## Annexe 1. Partie expérimentale générale

Toutes les réactions en milieu non-aqueux ont été réalisées sous une atmosphère d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous un flux d'argon selon les techniques standards pour la manipulation de composés sensibles à l'air.<sup>1</sup> Les réactifs ont été obtenus de sources commerciales et utilisés tels quels ou purifiés préalablement selon les techniques de purification standards.<sup>2</sup> Les solvants anhydres CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O et THF ont été obtenus par séchage sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont ceux du produit d'intérêt isolé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de verres recouvertes d'une surface de gel de silice de 250 µm imprégnées d'un indicateur de fluorescence. La visualisation a été réalisée par UV (254 nm) ou après révélation thermiques après immersion dans des solutions de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique aqueux (CAM) ou de permanganate de potassium aqueux (KMnO<sub>4</sub>). Les chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées selon la procédure de W. C. Still<sup>3</sup> en utilisant la silice de type 230-400 mesh (Silicycle) ou sur un appareil Teledyne Isco Combiflash<sup>®</sup> utilisant des colonnes Teledyne Isco Redisep<sup>®</sup> Rf High Performance Gold ou Silisep<sup>TM</sup> high performance.

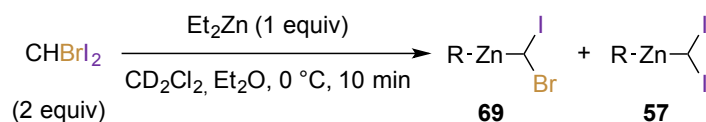
Les points de fusions ont été mesurés sur un appareil Buchi et sont rapportés non corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Anton Paar MCP200 avec une cellule en quartz de 0.5 dm à une longueur d'onde de 589 nm à 20 °C. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Bruker Alpha platinum-ATR. La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire a été réalisée sur les spectromètres Bruker AV400, AV400 Ultrashield ou 500 Ultrashield plus utilisant des sondes BBO ou BBFO. Les déplacements chimiques ont été enregistrés en parties par million (ppm) et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré pour les spectres <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et par rapport au α,α,α-trifluorotoluène utilisé comme standard pour les spectres <sup>19</sup>F. Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, br s = singulet large, d = doublet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, td = triplet de doublets, ddd = doublet de doublet de doublets, t = triplet, app. t = triplet apparent, q = quadruplet, quin = quintuplet, sex = sextuplet et m = multiplet), constante de couplage en Hz, intégration et attribution dans le cas d'un nouveau composé. Les chromatographies en phase supercritique ont

été réalisées à l'aide d'un appareil HPLC Agilent 1260 Affinity équipé de colonnes chirales, d'un détecteur UV, d'un module Aurora SFC et d'un spectromètre de masse simple quadropole Agilent 6120. Les protocoles et données de caractérisations rapportées en annexes ont été rédigées en anglais afin d'être conforme aux règles de publications d'articles scientifiques.

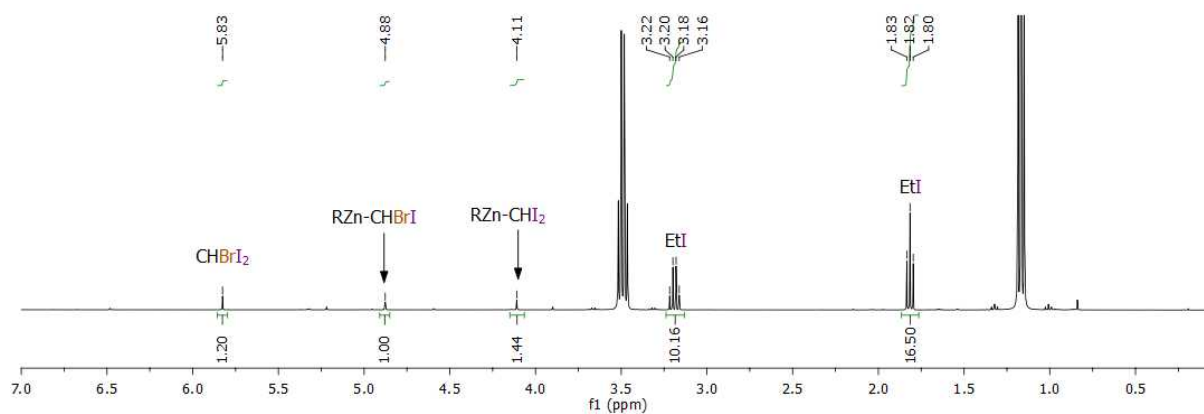
## Annexe 2. Partie expérimentale du chapitre 2

### NMR Experiments

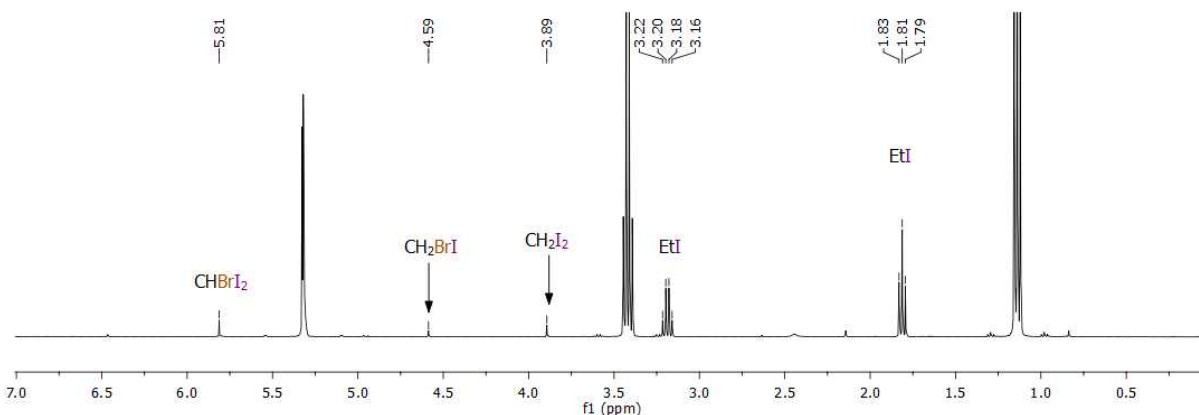
#### Carbenoids observation when mixing $\text{CHBrI}_2$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio



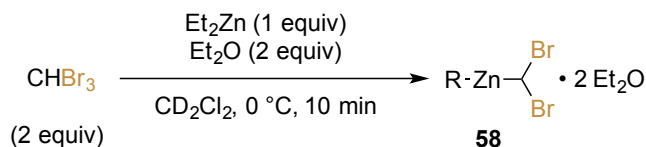
To a stirred solution of  $\text{CHBrI}_2$  (293 mg, 0.85 mmol, 2 equiv) in anhydrous  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  was added  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.2 mL, 1.93 mmol, 4.5 equiv) at  $0^\circ\text{C}$ , and subsequently neat diethylzinc (43.5  $\mu\text{L}$ , 0.425 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to stir for 10 minutes, after which an aliquot was transferred *via* canula into an argon-purged NMR tube fitted with a septum. The tube was sealed and the  $^1\text{H}$  NMR spectrum was recorded immediately, shown below.



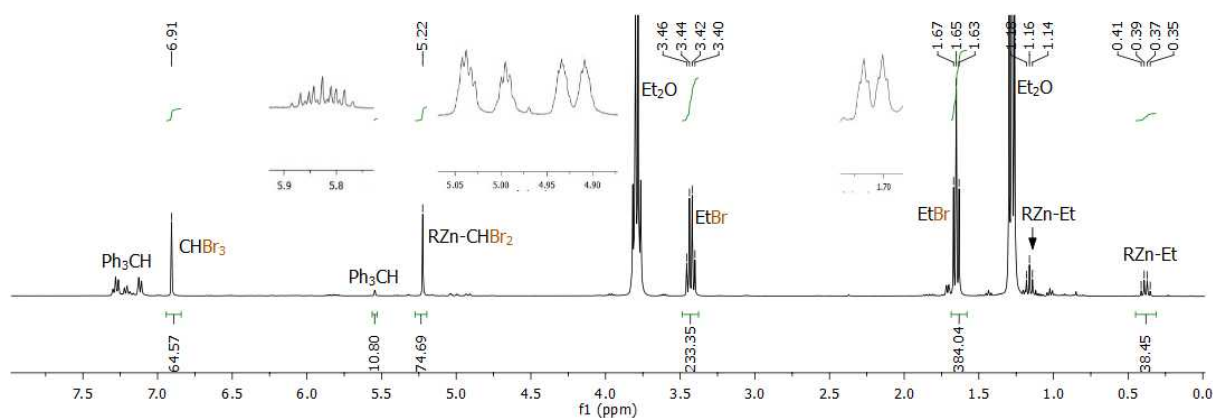
The remaining reaction mixture was then quenched with an aqueous 1N HCl solution at  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 5 minutes. The layers were allowed to separate, and the organic one was taken and introduced into a NMR tube after drying through a  $\text{MgSO}_4$  pad. The  $^1\text{H}$  NMR spectra was then recorded, given below.



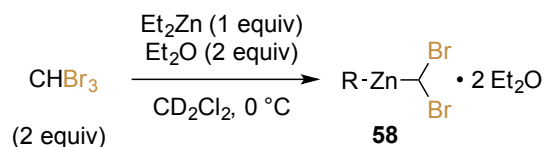
### Carbenoid observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio



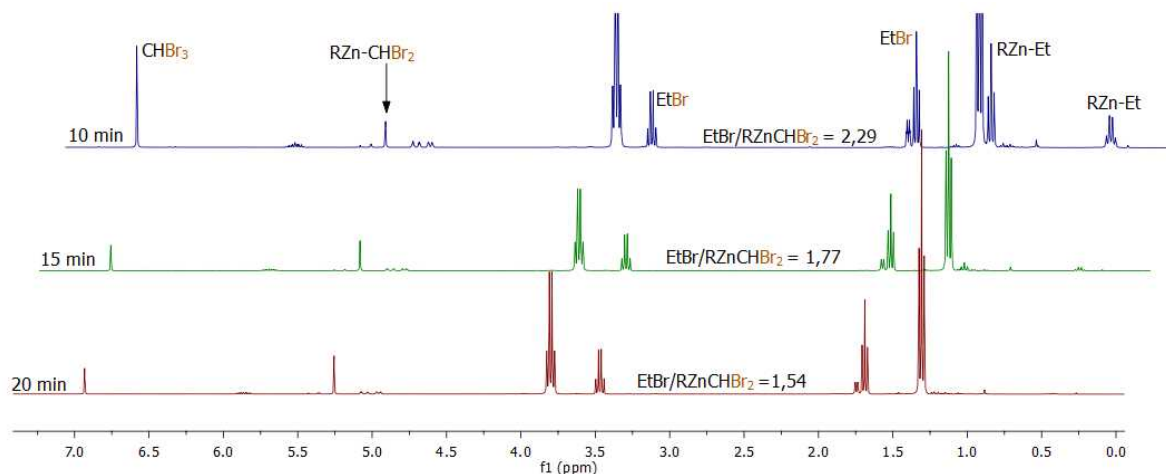
Neat diethylzinc (100  $\mu\text{L}$ , 0.965 mmol, 1.0 equiv) was introduced to a stirred flask containing  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (25.5 mg, 0.105 mmol, 0.11 equiv), anhydrous  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (2.2 mL), freshly distilled  $\text{CHBr}_3$  (171  $\mu\text{L}$ , 1.95 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.21 mL, 1.97 mmol, 2.0 equiv). After 10 minutes, an aliquot was cannulated into a flame-dried argon-purged NMR tube fitted with a septum. The  $^1\text{H}$  NMR spectra was recorded immediately, given below.



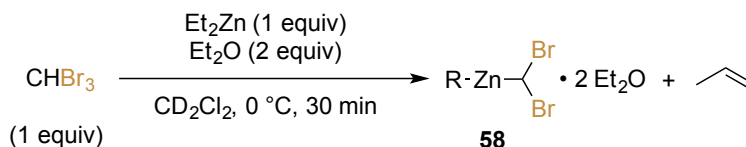
## Carbenoid observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 2:1 ratio : apparition



Neat diethylzinc (102.5  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 equiv) was introduced to a stirred flask containing  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (25.5 mg, 0.105 mmol, 0.11 equiv), anhydrous  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (2.2 mL), freshly distilled  $\text{CHBr}_3$  (175  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.21 mL, 1.97 mmol, 2.0 equiv). An aliquot was then cannulated into a flame-dried argon-purged NMR tube fitted with a septum. The  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded after approximatively 10, 15 and 20 minutes, given below.



## Propene observation when mixing $\text{CHBr}_3$ and $\text{Et}_2\text{Zn}$ in a 1:1 ratio



Neat diethylzinc (100  $\mu\text{L}$ , 0.975 mmol, 1.0 equiv) was introduced to a stirred flask containing  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (46.4 mg, 0.189 mmol, 0.2 equiv), anhydrous  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (2.2 mL), freshly distilled  $\text{CHBr}_3$  (85  $\mu\text{L}$ , 0.975 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.21 mL, 1.97 mmol, 2.0 equiv).

<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) of the reaction mixture. The x-axis represents the chemical shift in ppm (f1) from 7.0 to 0.5. The spectrum shows several peaks corresponding to different species:

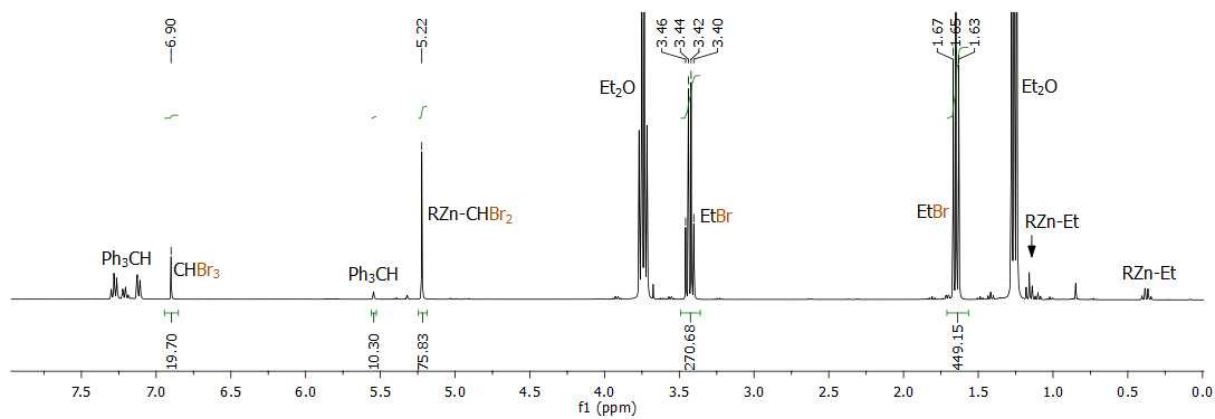
- CHBr<sub>3</sub>**: Peak at 7.26 ppm (integration: 30.74).
- Propene**: Multiple peaks between 5.8 and 6.1 ppm (integration: 23.16).
- RZn-CHBr<sub>2</sub>**: Peak at 5.4 ppm (integration: 19.50).
- Propene**: Multiple peaks between 4.7 and 5.0 ppm (integration: 10.47, 24.71, 23.76).
- EtBr**: Peak at 3.4 ppm (integration: 91.57).
- EtBr**: Peak at 1.7 ppm (integration: 81.86).
- Propene**: Peak at 1.6 ppm (integration: 81.86).
- RZn-Et**: Peak at 1.1 ppm (integration: 11.19).
- RZn-Et**: Peak at 0.3 ppm (integration: 187.57).

Integration values are provided for each major peak group.

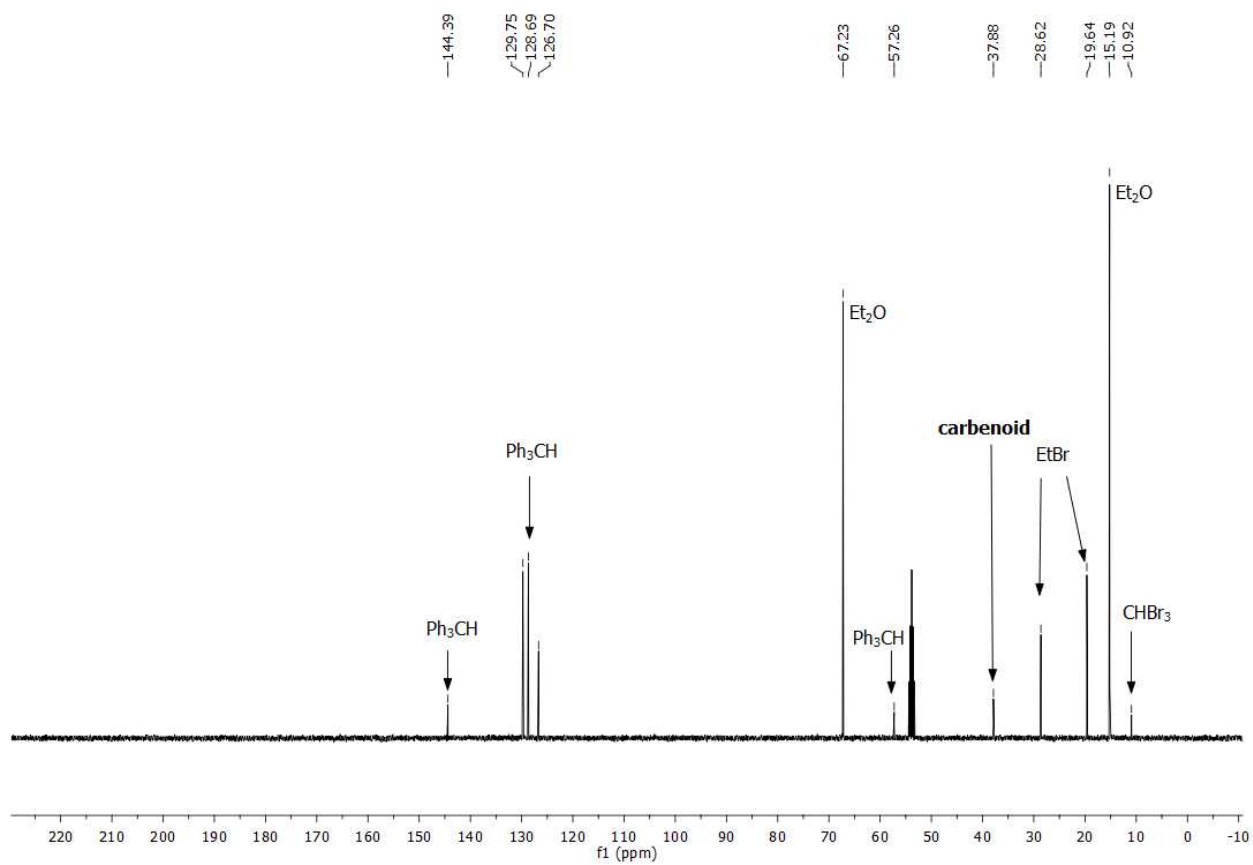
$$\text{Br}_2 \xrightarrow[\text{CD}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} 1) \text{Et}_2\text{Zn (1 equiv)} \\ \quad \text{Et}_2\text{O (2 equiv)} \\ 2) \text{CHBr}_3 \text{ (2 equiv)} \end{array}} \text{Br-Zn-C(Br)(Br)} \cdot 2 \text{Et}_2\text{O} \quad \mathbf{58b}$$

vi

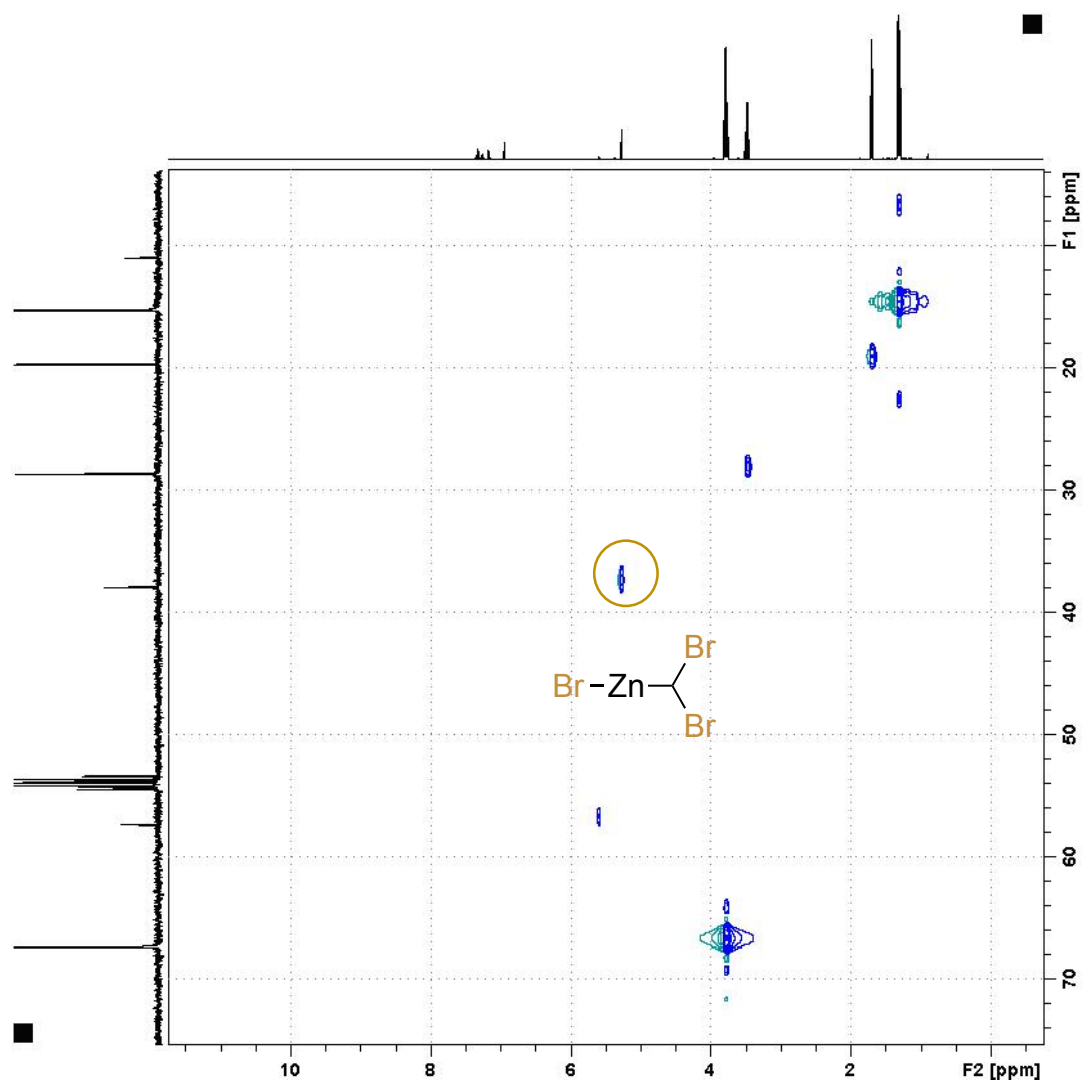
# <sup>1</sup>H spectra



# <sup>13</sup>C spectra



*HSQC spectra*





## General Procedures

### General Procedure A – Enantioselective bromocyclopropanation

In a round-bottomed flask was added the chosen substrate (1.0 mmol, 1.0 equiv), dioxaborolane (297.2 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), and anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). A second round-bottomed flask was charged with anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL), and  $\text{Et}_2\text{O}$  (545  $\mu\text{L}$ , 5.2 mmol, 5.2 equiv). The mixture was then cooled to  $-42\text{ }^\circ\text{C}$  in a MeCN/dry ice bath and bromine (133  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol, 2.6 equiv) and subsequently neat diethylzinc (267  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol, 2.6 equiv.) were added. Once the addition finished, the mixture was allowed to warm up to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , and bromoform (228  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol, 2.6 equiv) was added. The mixture was stirred at this temperature for 5 minutes and the content of the first flask (mixture of the substrate and dioxaborolane in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was added *via* canula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. Upon reaction completion, it was quenched with 10% aqueous HCl, and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was separated, and the aqueous phase extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). The organic phases were combined and a solution of 6 mL of hydrogen peroxide (30% in water) and 18 mL of NaOH 2M was added. The mixture was stirred for 5 minutes and the organic phase was separated and successively washed with 10% aqueous HCl, saturated  $\text{NaHCO}_3$  and brine. The organic phase was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by silica-gel chromatography. In cases where some starting material was left and inseparable from the desired product, the crude reaction mixture was subjected to a dihydroxylation reaction (general procedure B) prior to purification, in order to remove remaining traces of starting material.

### General Procedure A' – Racemic bromocyclopropanation

Racemic compounds for all products except products **68j** and **68n** were synthesized following procedure A, omitting the dioxaborolane auxiliary. Racemic compound for products **68j** and **68n** were synthesized following procedure A using racemic dioxaborolane.

## General Procedure B – Dihydroxylation

The crude reaction mixture was dissolved in acetone (2 mL) and water (2 mL). To this stirred solution was added potassium osmate dihydrate (0.005 mmol), followed by a solution of NMO in water (0.1 mL, 0.4 mmol, 50 wt%). The reaction mixture was stirred overnight, and upon completion was quenched with saturated Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (aq., 5 mL) and extracted with diethylether (2 x 30 mL). The organic phases were combined and washed with 10% aqueous HCl and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and the solvent removed under vacuum. The product was purified by silica-gel chromatography.

## General Procedure C – Benzoylation

To a stirred solution of the chosen bromocyclopropane (0.125 mmol, 1.0 equiv) and (*N,N*-dimethylamino)pyridine (25.4 mg, 0.025 mmol, 0.2 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.55 mL) at 0 °C was added benzoyl chloride (30 µL, 0.25 mmol, 2.0 equiv) and freshly distilled triethylamine (35 µL, 0.25 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirring was continued until full consumption of the starting material was observed (reaction progress followed by TLC). The reaction was then dissolved with Et<sub>2</sub>O and quenched with 3 mL of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The organic layer was separated and consecutively washed with water and brine. After drying over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, the organic layer was evaporated and the residue was purified by silica-gel chromatography.

## General Procedure D – Suzuki cross-coupling

A flame-dried round-bottomed flask under argon was charged with the substrate (0.34 mmol, 1.0 equiv), the precatalyst (Buchwald's G3-Xphos precatalyst, 5.8 mg, 0.007 mmol, 0.02 equiv) and the *p*-methoxyphenyl boronic acid (77.5 mg, 0.51 mmol, 1.5 equiv), then sealed. The air was then evacuated and the round-bottomed flask was backfilled with argon. This cycle was repeated 3 times. Freshly distilled THF (0.7 mL) was then added via syringe, followed by 1.4 mL of a 0.5 M aqueous solution of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, previously degassed. The reaction mixture was then stirred under argon for 15 hours. After completion, the reaction was diluted and extracted with Et<sub>2</sub>O, washed with an aqueous solution of HCl 10% and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica-gel chromatography.

## General procedure E - Benzylation

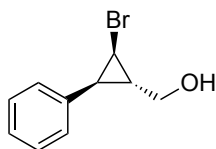
A flame dried round-bottomed flask under argon was charged with sodium hydride (0.6 mmol, 1.9 equiv), then suspended in 0.5 mL of freshly distilled THF. Stirring was started and the substrate (0.3 mmol, 1 equiv) was added as a solid in one portion at 0 °C. The reaction was allowed to run for 30 minutes, then benzyl bromide (0.08 mL, 0.67 mmol, 2.1 equiv) was added via syringe. The reaction was left under stirring for 15 hours until completion, and quenched with HCl 10% and diluted with ether. The mixture was extracted with ether, washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica-gel chromatography.

## General procedure F – Bromocyclopropanation without bromine

In a round-bottomed flask was added the chosen substrate (1.0 mmol, 1.0 equiv), dioxaborolane (298 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv), and anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). In a glovebox, a round-bottomed flask was charged with ZnBr<sub>2</sub> (293 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv), sealed and removed. To this was then added Et<sub>2</sub>O (0.54 mL, 5.2 mmol, 5.2 equiv) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). The flask was cooled to -42 °C in an MeCN/dry ice bath. Diethylzinc (135 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv) was added neat, and the reaction was allowed to warm to 0 °C. Upon observation of full dissolution of the reaction mixture (about 1 hour), bromoform (0.23 mL, 2.6 mmol, 2.6 equiv) was added via syringe. The mixture was stirred at this temperature for 5 minutes and the content of the first flask (mixture of the substrate and dioxaborolane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) was then added *via* canula. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. Upon reaction completion, it was quenched with 10% aqueous HCl, and diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was separated, and the aqueous phase extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The organic phases were combined and a solution of 6 mL of hydrogen peroxide (30% in water) and 18 mL of NaOH 2M was added. The mixture was stirred for 5 minutes and the organic phase was separated and washed successively with 10% aqueous HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by silica-gel chromatography. In cases where some starting material was left and inseparable from the desired product, the crude reaction mixture was subjected to a dihydroxylation reaction (general procedure B) prior

to purification, in order to remove remaining traces of starting material.

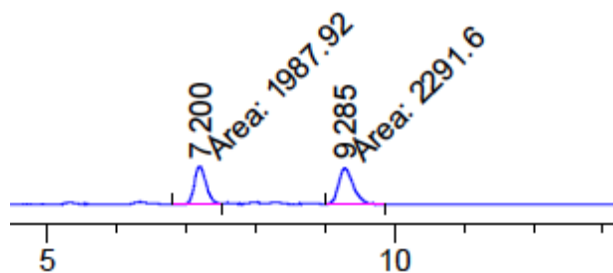
## Characterizations data for the synthesized products



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-phenylcyclopropyl)methanol (68a)** : Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-cinnamyl alcohol as starting material (143 mg, 1.07 mmol). Purified by silica-gel chromatography using a gradient from 0 to 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 88% yield (213 mg, 0.94 mmol). The diastereoisomeric ratio (> 20:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude reaction mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 30 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min)  $t_{\text{minor}}$ : 7.21 min.  $t_{\text{major}}$ : 9.19 min.

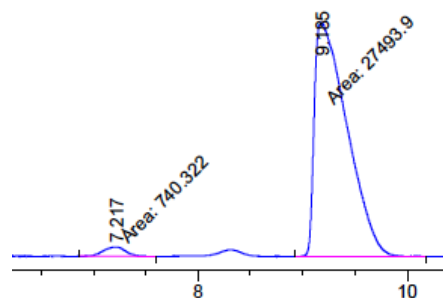
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.20 (m, 5H, ArH), 3.83 (dd,  $J$  = 11.4, 6.0 Hz, 1H, CHHOH), 3.76 (dd,  $J$  = 11.5, 6.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.28 (dd,  $J$  = 8.0, 4.1 Hz, 1H, CHBr), 2.31 (app. t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, CHPh), 1.98 (ddd,  $J$  = 12.8, 6.2, 4.1 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.91 (br s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.47, 129.23, 128.16, 127.06, 63.87, 29.75, 26.87, 26.82.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +39.3 (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 3059, 3030, 2925, 2872, 1602, 1497, 1449, 1419, 1250, 1220, 1080, 1029, 792, 740, 696, 577, 531  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI, Pos) calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 248.98855, found 248.98894  $m/z$ . R<sub>f</sub> = 0.29 (30% AcOEt in Hexanes).

racemate



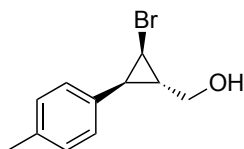
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.200	MM	0.1992	1987.91882	166.30838	46.4520
2	9.285	MM	0.2453	2291.59717	155.70358	53.5480

enantioenriched



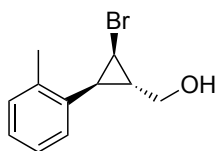
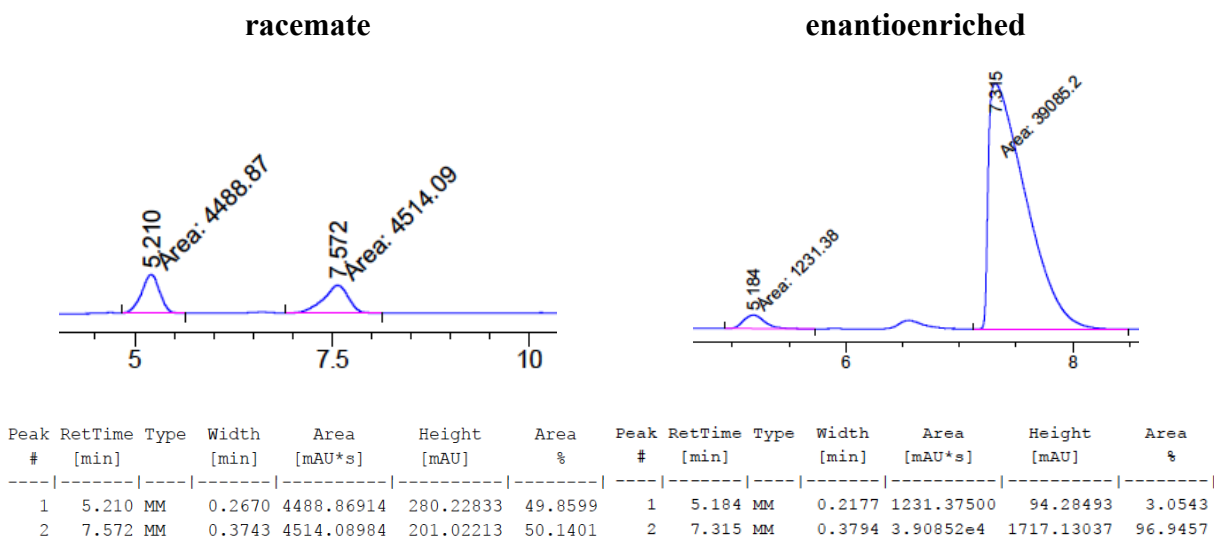
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.217	MM	0.2409	740.32153	51.21148	2.6221
2	9.185	MM	0.3600	2.74939e4	1272.73047	97.3779

This product **68a** has also been synthesized according to general procedure **F**, using (*E*)-cinnamyl alcohol as starting material (135.3 mg, 1.0 mmol). Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and silica-gel chromatography using a gradient from 0 to 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 94% yield (100 mg, 0.44 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude reaction mixture. The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC on the column and in the conditions mentioned above.



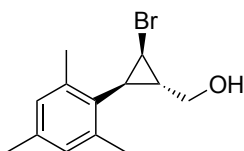
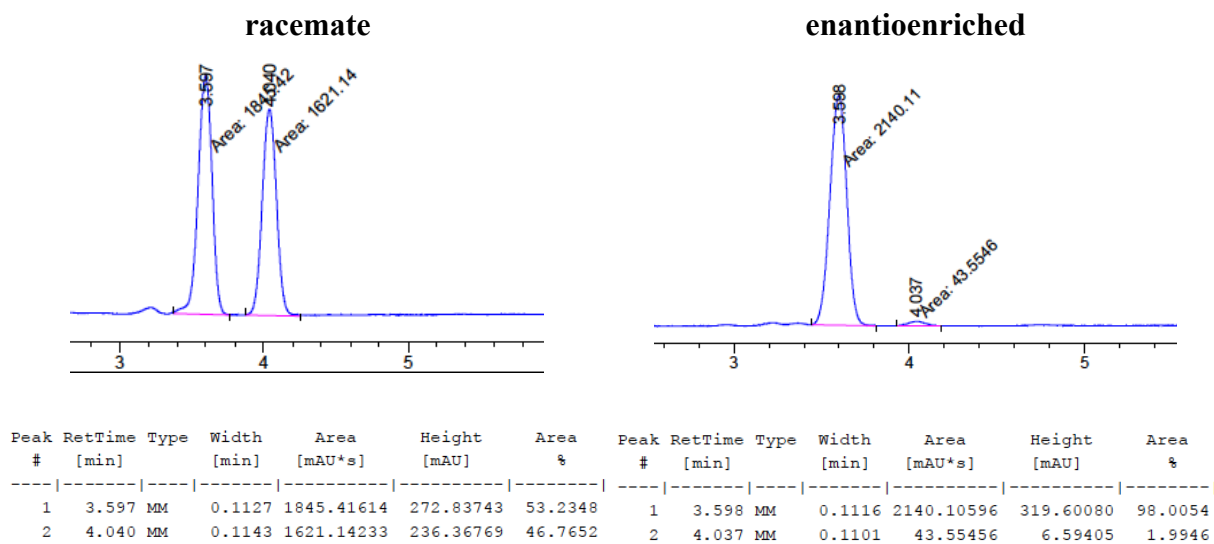
**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)methanol (68b)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol<sup>4</sup> (241 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 10% acetone in Hexanes as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 85% yield (206 mg, 0.85 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 30 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min)  $t_{\text{minor}}$ : 5.18 min.  $t_{\text{major}}$ : 7.32 min.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 – 7.12 (m, 4H, ArH), 3.79 (dd,  $J$  = 11.5, 6.0 Hz, 1H, CHHOH), 3.71 (dd,  $J$  = 11.5, 6.4 Hz, 1H, CHHOH), 3.23 (dd,  $J$  = 7.9, 4.1 Hz, 1H, CHBr), 2.37 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 1H, OH), 2.24 (app. t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, CHAr), 1.97 – 1.88 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.62, 133.34, 129.03, 128.86, 63.87, 29.62, 27.02, 26.53, 21.19.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +53.0 (c 1.11,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3332, 3020, 2921, 2871, 1516, 1425, 1313, 1249, 1219, 1165, 1114, 1025, 937, 847, 822, 753, 706, 641, 553, 527, 478. HRMS (ESI, Pos) calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 263.0042  $m/z$ , found 263.00294  $m/z$ . **Rf** = 0.30 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(*o*-tolyl)cyclopropyl)methanol (68c)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-(*o*-tolyl)prop-2-en-1-ol<sup>5</sup> (153 mg, 1.03 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and silica-gel chromatography using 10% acetone in Hexanes as eluent. The product was isolated as a white solid in 85% yield (218 mg, 0.90 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OJ-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>major</sub>: 3.60 min. *tr*<sub>minor</sub>: 4.04 min.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.23 – 6.99 (m, 4H, ArH), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H, CHHOH), 3.71 (dd, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.23 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H, CHBr), 2.31 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.13 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHAr), 1.98 – 1.89 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.66 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.66, 135.15, 129.93, 128.80, 127.35, 125.72, 63.92, 29.17, 25.86, 25.80, 19.84. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +162.5 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>). **mp**: 76-78 °C **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3431, 2871, 1251, 1106, 1046, 806, 778, 738, 448. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrONa [M+Na]<sup>+</sup> : 263.0042 m/z, found 263.00294 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.29 (30% AcOEt in Hexanes).

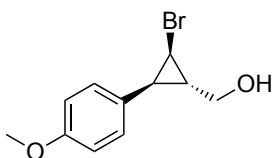
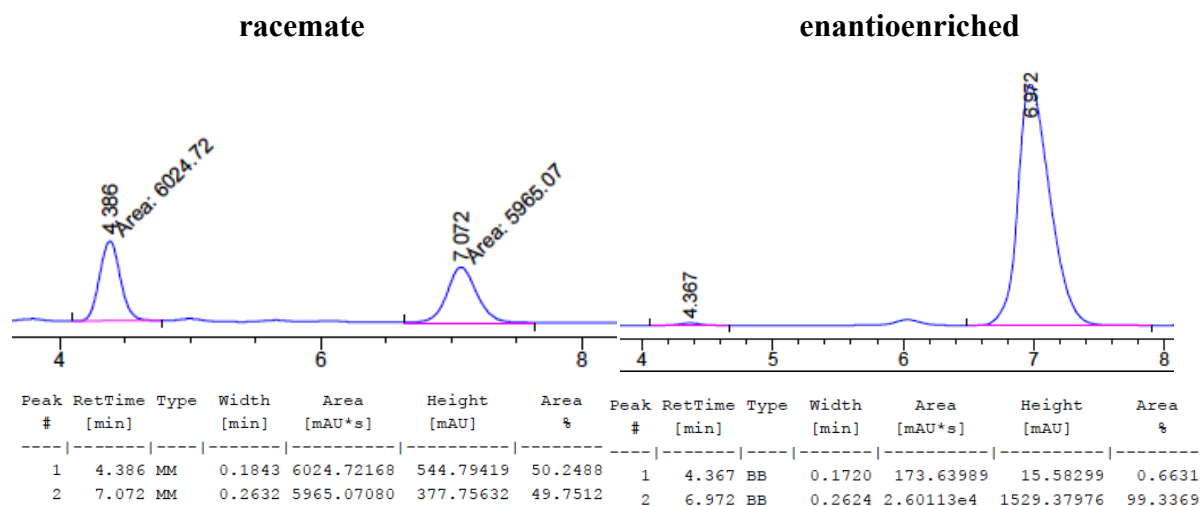


**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-mesitylcyclopropyl)methanol (68d)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-mesitylprop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (175.2 mg, 0.99 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and silica-gel chromatography using a gradient from 8:2:0 to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as a white solid in 81% yield (217 mg, 0.81 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>minor</sub>: 4.37 min. *tr*<sub>major</sub>: 6.98 min.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.87 (s, 2H, ArH), 4.02 (dd, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, CHHOH), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 6.5 Hz, 1H, CHHOH), 3.31 (dd, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H, CHBr), 2.36 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.02 (app. t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHAr), 1.93 – 1.85 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.57 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136.52, 130.58, 129.33, 64.00, 32.86, 31.07, 26.54, 23.81, 21.06, 21.01. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +168.6 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>). **mp** : 108–110 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3372, 2919, 2867, 1609, 1445, 1377, 1249, 1215, 1114, 1024, 850, 781, 641, 580, 466. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrO [M+H]<sup>+</sup>: 269.05355, found 269.05315



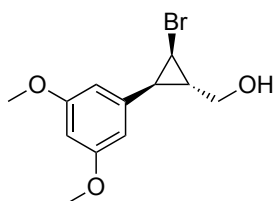
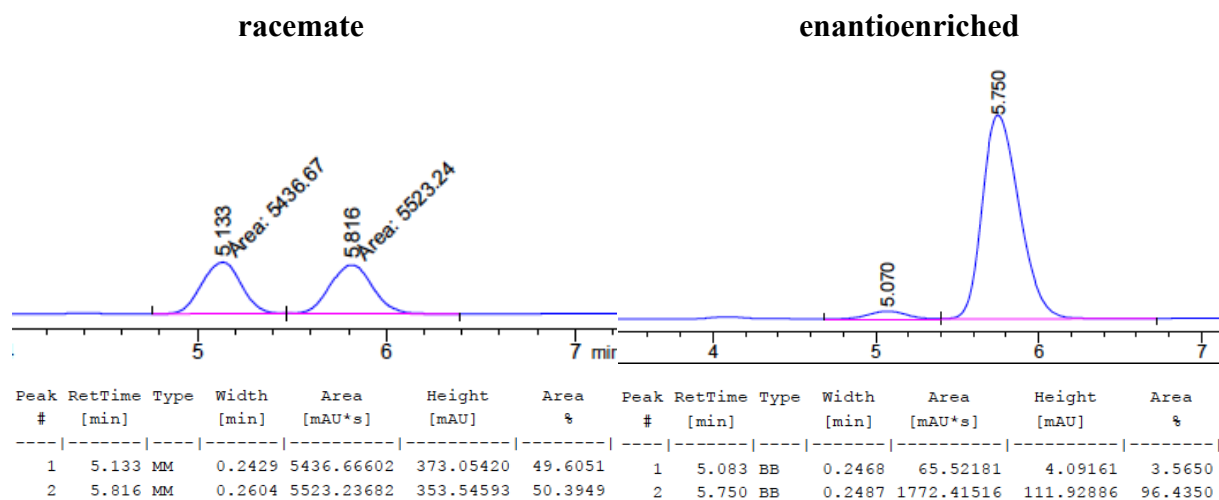
m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.35 (30% AcOEt in Hexanes). Absolute and relative stereochemistry observed by X-Ray crystallography (see below).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (68e)** : Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (166.5 mg, 1.01 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using a mixture 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as a slightly yellow oil in 83% yield (216.8 mg, 0.84 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (93% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>minor</sub>: 5.07 min. *tr*<sub>major</sub>: 5.75 min.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.83 – 3.71 (m, 5H, ArOCH<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub>OH), 3.22 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H, CHBr), 2.23 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHAr), 1.93 – 1.85 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.69 (br s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.73, 130.29, 128.55, 113.65, 64.01, 55.39, 29.89, 27.06, 26.21. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +40.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3368, 3000, 2935, 2837, 1592, 1456, 1426, 1330, 1247, 1200,

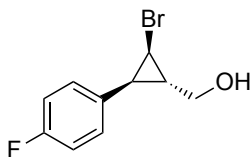
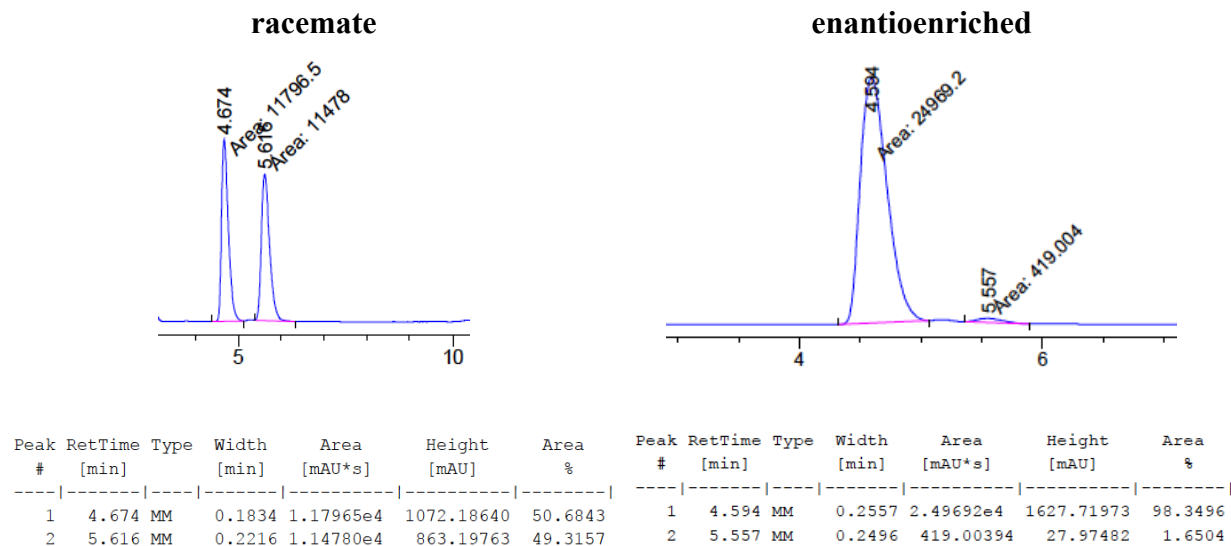
1148, 1058, 1032, 925, 832, 754, 681. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for  $C_{11}H_{14}BrO_2$   $[M+H]^+$  : 257.01717 m/z, found 257.01598 m/z. **Rf** = 0.19 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (68f)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol<sup>7</sup> (193.6 mg, 0.99 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using a gradient from 16:4  $CH_2Cl_2$ /Hexanes to 14:4:2  $CH_2Cl_2$ /Hexanes/ $Et_2O$  as eluent. The product was isolated as a white solid in 66% yield (188 mg, 0.65 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by  $^1H$  NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 15% MeOH, 3 mL/min)  $t_{major}$ : 4.59 min.  $t_{minor}$ : 5.56 min.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  6.39 (app. s, 3H, ArH), 3.84 – 3.77 (m, 7H,  $ArOCH_3$  and  $CHHOH$ ), 3.74 (dd,  $J$  = 11.4, 6.2 Hz, 1H,  $CHHOH$ ), 3.23 (dd,  $J$  = 8.0, 4.2 Hz, 1H,  $CHBr$ ), 2.24 (app. t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H,  $CHAr$ ), 1.96 – 1.88 (m, 1H,  $CHCH_2OH$ ), 1.56 (br s, 1H, OH).  **$^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  160.58, 138.82, 107.52, 99.07, 63.79, 55.46, 29.99, 27.10, 26.49.  $[\alpha]_D^{20}$  = + 45.5 (c 1.16,  $CHCl_3$ ). **mp** : 56-58 °C. **IR ( $cm^{-1}$ )**: 3368, 3000, 2935, 2837, 1592, 1456, 1426,

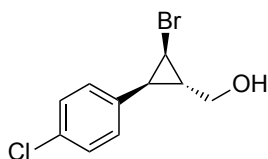
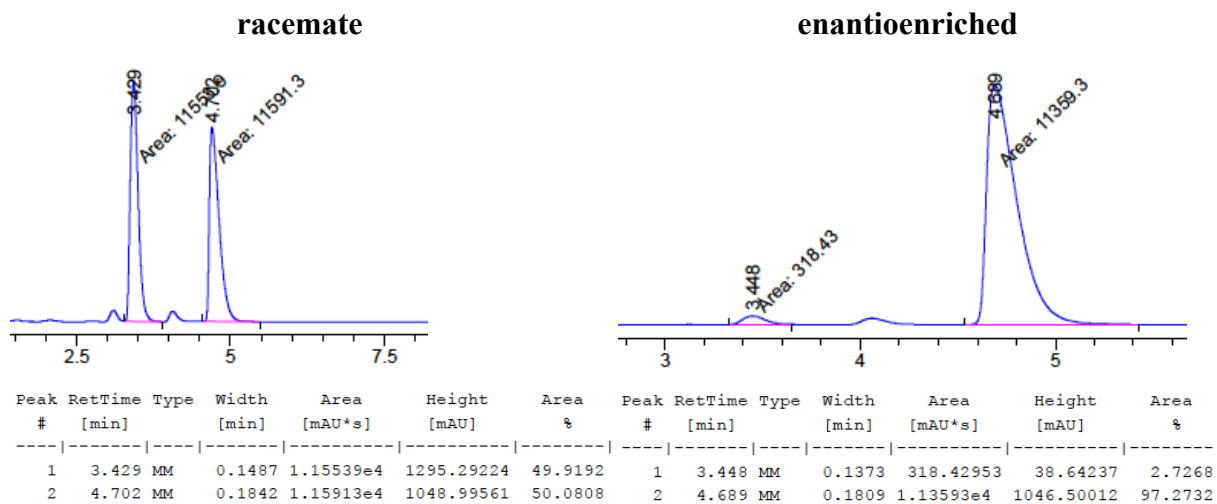
1330, 1247, 1200, 1148, 1058, 1032, 925, 833, 755, 681. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for  $C_{12}H_{15}BrO_3$   $[M+H]^+$  : 287.02773 m/z, found 287.02864 m/z. **Rf** = 0.16 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)methanol (68g)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol<sup>8</sup> (155.1 mg, 1.02 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and silica-gel chromatography using a mixture 15:4:1  $CH_2Cl_2$ /Hexanes/ $Et_2O$  as eluent. The product was isolated as a white solid in 74% yield (186.1 mg, 0.76 mmol). The diastereoisomeric ratio (> 20:1) was determined by  $^1H$  NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min).  $tr_{minor}$ : 3.45 min.  $tr_{major}$ : 4.69 min.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.24 – 7.15 (m, 2H, ArH), 7.06 – 6.97 (m, 2H, ArH), 3.80 (dd,  $J$  = 11.4, 6.0 Hz, 1H, CHHOH), 3.75 (dd,  $J$  = 11.4, 6.2 Hz, 1H, CHHOH), 3.23 (dd,  $J$  = 7.9, 4.1 Hz, 1H, CHBr), 2.25 (app. t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, CHAr), 2.01 – 1.83 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>OH).  **$^{13}C$**

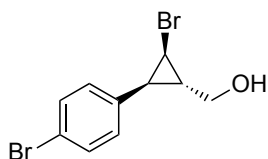
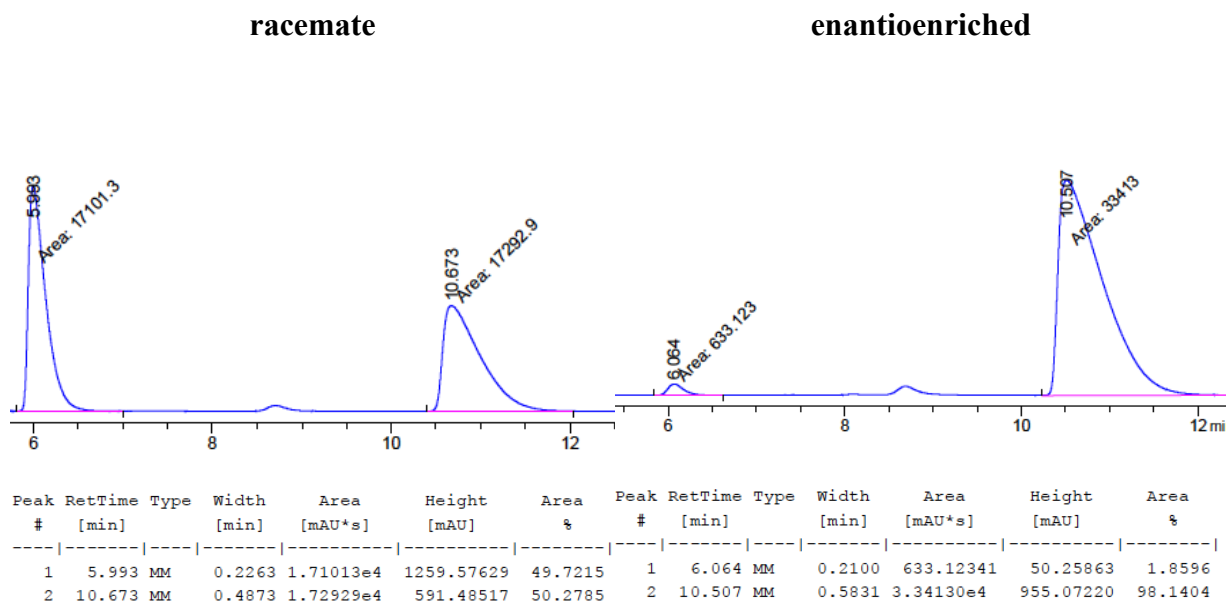
**NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  163.22, 160.78, 132.24, 132.21, 130.81, 130.73, 115.18, 114.96, 63.69, 30.01, 26.55, 26.11.  $[\alpha]_D^{25} = +41.0$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **mp** : 68-70 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3316, 2926, 2876, 1510, 1220, 1158, 1096, 1025, 835, 815, 552, 530, 492. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrFNaO [M+Na]<sup>+</sup> : 266.97913 m/z, found 266.97793 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.19 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)methanol (68h)** : Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol<sup>9</sup> (170.6 mg, 1.01 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure B) and silica-gel chromatography using a mixture 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 80% yield (211.7 mg, 0.81 mmol). The diastereoisomeric ratio (> 20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min). *tr*<sub>minor</sub>: 6.06 min. *tr*<sub>major</sub>: 10.51 min.

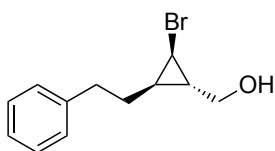
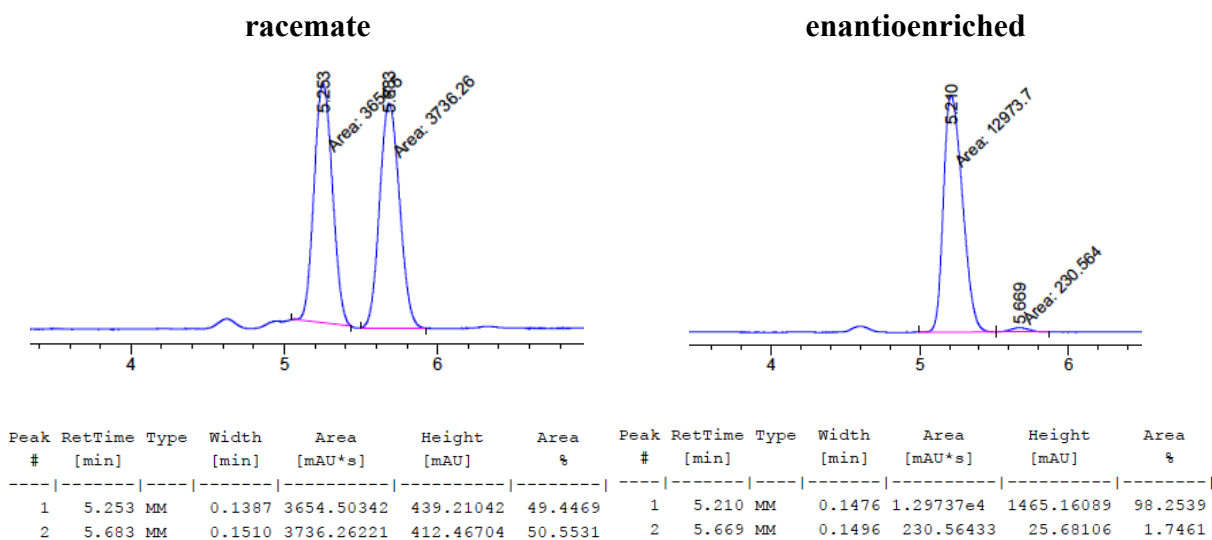
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 3.80 (dd, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1H, CHHOH), 3.75 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H, CHHOH), 3.25 (dd, *J*

= 8.0, 4.2 Hz, 1H, CHBr), 2.25 (app. t, J = 7.4 Hz, 1H, CHAr), 1.94 – 1.85 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.79 (br s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.08, 132.90, 130.57, 128.34, 63.56, 30.01, 26.44, 26.21. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +57.9 (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3326, 2923, 2874, 1493, 1090, 1015, 830, 726, 610, 528. HRMS (ESI, Pos) calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrClNaO [M+Na]<sup>+</sup> : 284.94735 m/z, found 284.94608 m/z. R<sub>f</sub> = 0.16 (30% AcOEt in Hexanes).



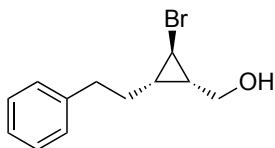
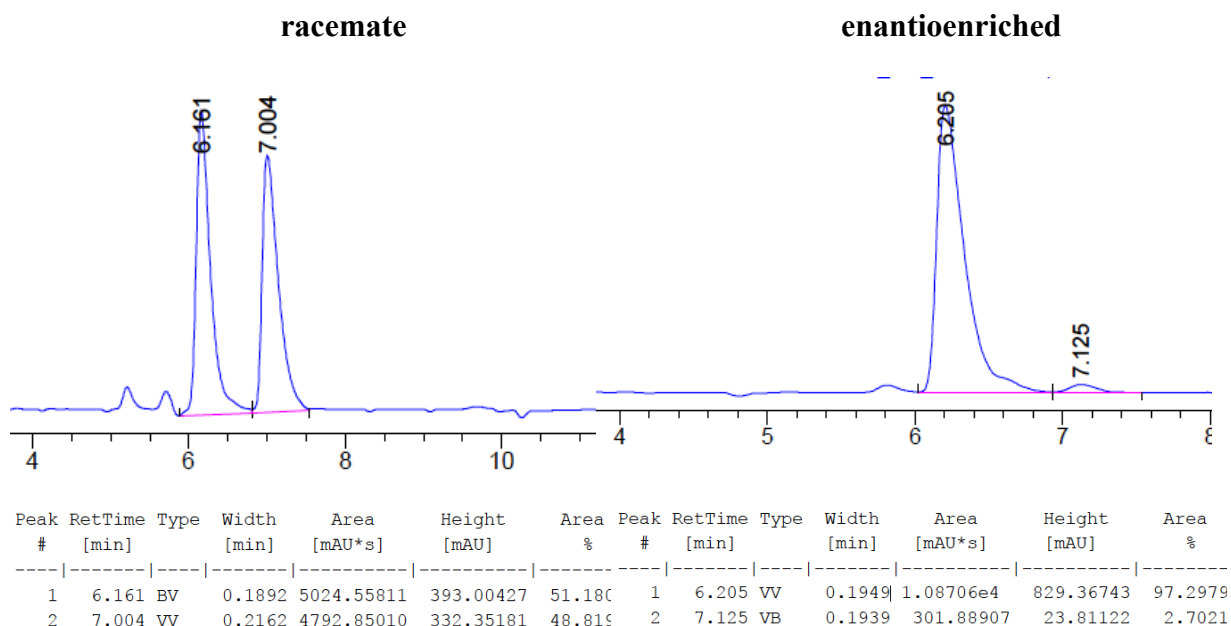
**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-(4-bromophenyl)cyclopropyl)methanol (68i)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol<sup>10</sup> (219.0 mg, 1.03 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and silica-gel chromatography using a mixture 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as a clear oil in 89% yield (281 mg, 0.92 mmol). The diastereoisomeric ratio (> 20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OJ-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>major</sub>: 5.21 min. *tr*<sub>minor</sub>: 5.67 min.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 3.85 – 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.25 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H, CHBr), 2.25 (app. t, J = 7.4 Hz, 1H, CHAr), 1.94 – 1.86 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.55 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 135.63, 131.29, 130.95, 121.01, 63.53, 30.00, 26.35, 26.28. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +42.3 (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3326, 2972, 1490, 1250, 1109, 1073, 1009, 827, 731, 597, 521. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> : 328.89705 m/z, found 328.89574 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.23 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3R)-2-bromo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (68j):** Synthesized according to general procedure A, using (E)-5-phenylpent-2-en-1-ol<sup>6</sup> as starting material (163 mg, 1.0 mmol). Purified by dihydroxylation (procedure B) and silica-gel chromatography using a gradient from 0 to 20% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a clear oil in 79% yield (202 mg, 0.79 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude reaction mixture. The enantiomeric excess (95% ee) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 30 °C, 125 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>major</sub>: 6.21 min. *tr*<sub>minor</sub>: 7.13 min.

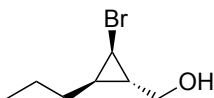
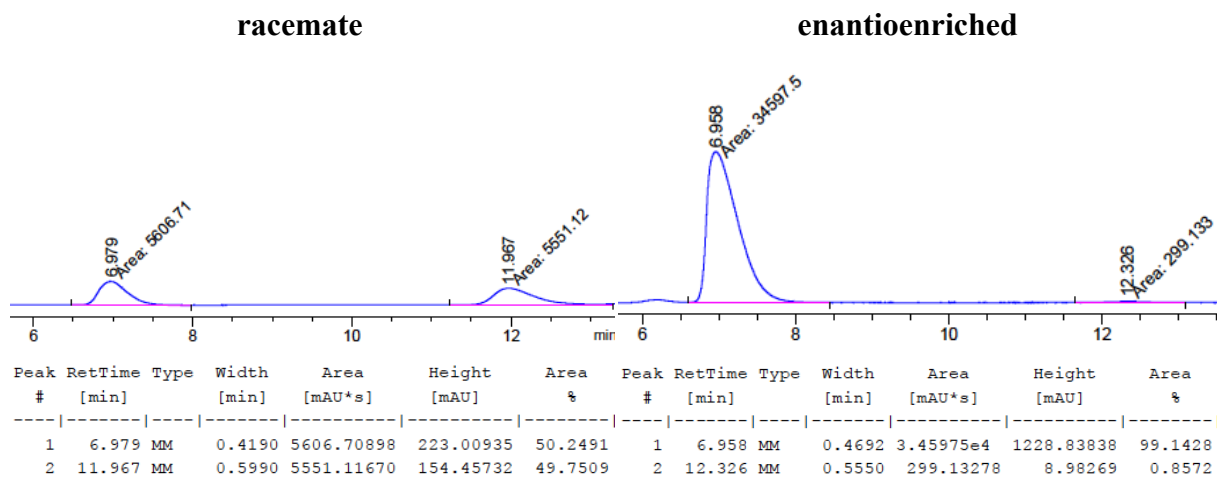
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.34 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 3H, ArH), 3.56 – 3.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.96 (dd,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{CHBr}$ ), 2.86 (ddd,  $J = 14.2, 8.5, 6.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCHH}$ ), 2.72 (app. dt,  $J = 13.7, 7.9$  Hz, 1H,  $\text{PhCHH}$ ), 1.96 – 1.78 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.43 (s, 1H, OH), 1.16 (app. qd,  $J = 6.4, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 0.85 (app. dt,  $J = 13.9, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  141.82, 128.66, 128.56, 126.14, 64.33, 35.16, 32.43, 30.89, 26.11, 21.52.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.47$  (c 0.817,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3320, 3025, 2923, 2857, 1451, 1247, 1024, 745, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{AgBrO}$   $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ : 360.93517 found 360.93479 m/z. **Rf** = 0.29 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3S)-2-bromo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (68k)** : Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-5-phenylpent-2-en-1-ol<sup>11</sup> (168 mg, 1.04 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 20% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a slightly yellow oil in 54% yield (144 mg, 0.56 mmol). The diastereoisomeric ratio (5:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude mixture. The

enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min)  $t_{\text{major}}$ : 6.96 min.  $t_{\text{minor}}$ : 12.33 min.

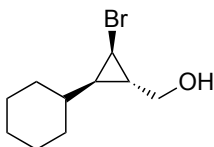
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 3H, ArH), 3.69 (dd,  $J$  = 11.6, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 3.51 (dd,  $J$  = 11.6, 7.9 Hz, 1H, CHHOH), 2.85 – 2.71 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.51 (app. t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, CHBr), 1.74 (app. q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.65 – 1.53 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.49 – 1.32 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$  and OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.56, 128.65, 128.62, 126.23, 60.81, 35.70, 29.52, 29.40, 27.42, 22.72.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +0.3 (c 1.16,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3025, 2927, 2858, 1495, 1453, 1026, 747, 698, 488. HRMS (ESI, Pos) calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrNO}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 272.06445  $m/z$ , found 272.06463  $m/z$ .  $\text{Rf}$  = 0.36 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3R)-2-bromo-3-propylcyclopropyl)methanol (68I)**: Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-2-Hexen-1-ol as starting material (101 mg, 1.0 mmol). Purified by silica-gel chromatography using a gradient from 0 to 20% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 81% yield (151 mg, 82 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR of the crude reaction mixture. The enantiomeric excess was determined by chiral SFC after benzylation of the alcohol (procedure E, compound **68Ia**).

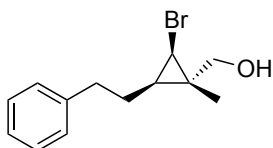


**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3.59 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.51 (dd, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H, CHHOH), 2.95 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H, CHBr), 1.81 (br s, 1H, OH), 1.58 – 1.37 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (app. qd, J = 6.4, 3.8 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH) 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.89 – 0.78 (m, 1H, CHPr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 64.51, 32.56, 30.68, 26.64, 22.23, 21.85, 13.98. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -7.64 (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3312, 2957, 2928, 2867, 1460, 1246, 1029, 658. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>BrNaO [M+Na]<sup>+</sup>: 215.0042 m/z, found 215.00377 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.39 (30% AcOEt in Hexanes).



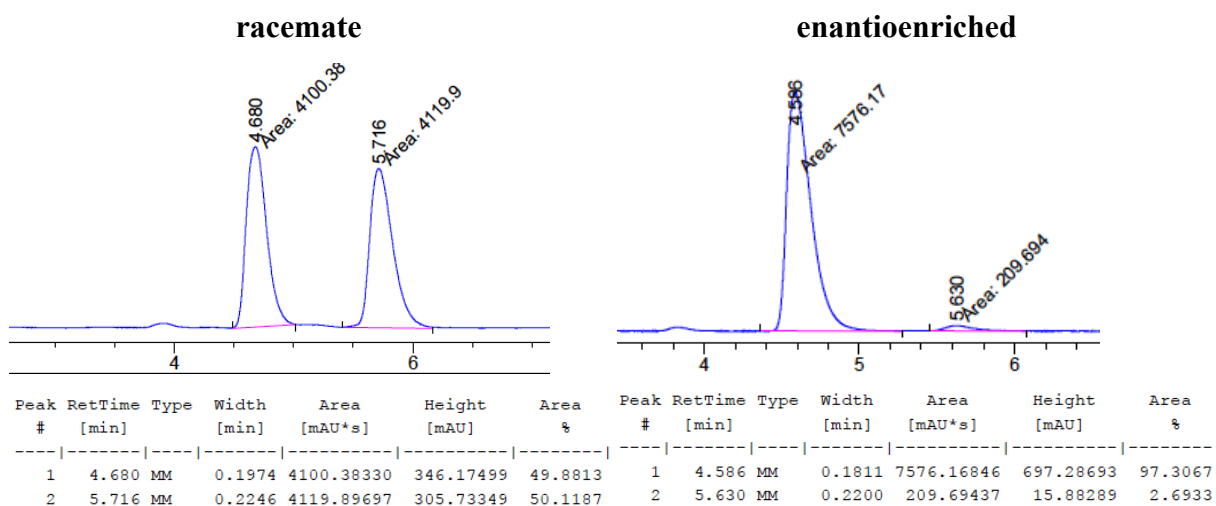
**((1S,2R,3R)-2-bromo-3-cyclohexylcyclopropyl)methanol (68m)** : Synthesized according to general procedure A, using (*E*)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (113 mg, 0.81 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 10% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 57% yield (107 mg, 0.46 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC after benzylation of the alcohol (procedure C, compound **68mb**).

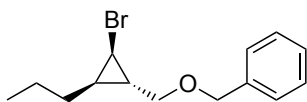
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3.58 – 3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.96 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H, CHBr), 1.99 – 1.87 (m, 1H, CyH), 1.82 – 1.60 (m, 4H, CyH), 1.50 (s, 1H, OH), 1.35 – 0.95 (m, 7H, CyH and CHCH<sub>2</sub>OH), 0.65 – 0.53 (m, 1H, CH-Cy). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 64.70, 39.51, 32.82, 32.49, 29.91, 28.34, 26.50, 26.32, 26.04, 25.90. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +14.7 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3316, 2920, 2848, 1447, 1246, 1110, 1028, 892, 666, 493. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BrONa [M+Na]<sup>+</sup>: 255.0355 m/z, found 255.03429 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.39 (30% AcOEt in Hexanes).



**((1S,2R,3R)-2-bromo-1-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (68n)** : Synthesized according to general procedure **A**, using (*E*)-2-methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol<sup>12</sup> (182 mg, 1.04 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 20% Hexanes in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent. The product was isolated as a colorless oil in 90% yield (250 mg, 0.93 mmol). The diastereoisomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>major</sub>: 4.59 min. *tr*<sub>minor</sub>: 5.63 min.

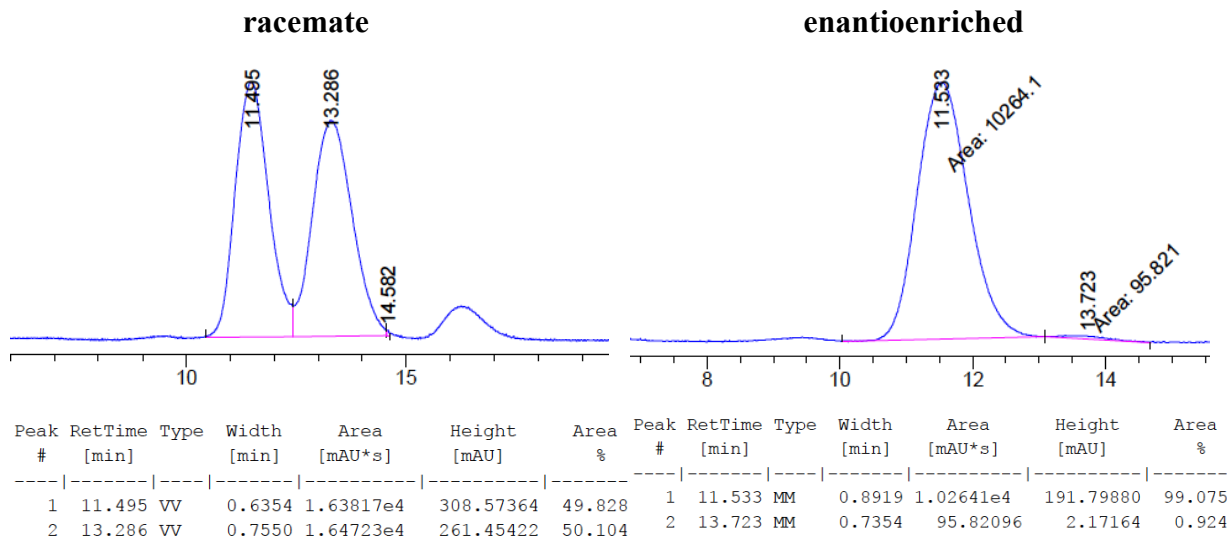
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.35 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 3H, ArH), 3.44 – 3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHBr), 2.85 – 2.72 (m, 1H, PhCHH), 2.72 – 2.59 (m, 1H, PhCHH), 1.82 – 1.66 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 1H, OH), 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.98, 128.65, 128.50, 126.11, 70.28, 35.19, 33.35, 28.10, 25.37, 23.49, 13.06. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.3 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>). **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3343, 2925, 2861, 1453, 1029, 906, 729, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrNaO [M+Na]<sup>+</sup> : 291.0355 m/z, found 291.03549 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.43 (30% AcOEt in Hexanes).

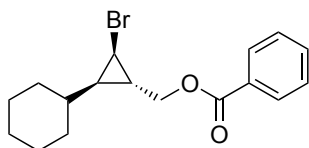




**(((1*S*,2*R*,3*R*)-2-bromo-3-propylcyclopropyl)methoxy)methylbenzene (68la)** : Synthesized according to general procedure **E**, using compound **68i** (57.2 mg, 0.3 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 0 to 10% AcOEt in hexanes as eluent. The product was isolated as a clear oil in 75% yield (63 mg, 0.22 mmol). The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 35 °C, 125 bar, 10% (80:20 Hexanes/*i*-PrOH), 3 mL/min)  $t_{\text{major}}$ : 11.53 min.  $t_{\text{minor}}$ : 13.72 min.

**NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.42 – 7.26 (m, 5H, ArH), 4.57 – 4.48 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.47 (dd,  $J$  = 10.5, 6.1 Hz, 1H, CHHOBn), 3.39 (dd,  $J$  = 10.5, 6.5 Hz, 1H, CHHOBn), 2.96 (dd,  $J$  = 7.6, 3.7 Hz, 2H, CHBr), 1.59 – 1.39 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.19 (qd,  $J$  = 6.3, 3.8 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn), 1.01 – 0.92 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (dt,  $J$  = 17.5, 6.7 Hz, CHPr). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  138.37, 128.54, 127.77, 127.72, 72.60, 71.28, 32.66, 28.25, 27.30, 22.23, 21.99, 14.01.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -21.3 (c 0.34, CHCl<sub>3</sub>) **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 2957, 2928, 2856, 1454, 1361, 1246, 1075, 736, 697. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>BrNO [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 300.09575 m/z, found 300.09491 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.34 (10% AcOEt in Hexanes).

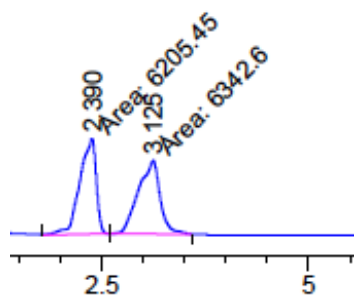




**((1S,2R,3R)-2-bromo-3-cyclohexylcyclopropyl)methyl benzoate (68mb)** : Synthesized according to general procedure C using compound **68m** (29.2 mg, 0.13 mmol) as the starting material. Purified by silica-gel chromatography using 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Hexanes as eluent. The product was isolated as a white solid in quantitative yield (42.2 mg, 0.13 mmol). The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25cm, 35 °C, 150 bar, 10% MeOH, 3 mL/min) *tr*<sub>major</sub>: 2.39 min. *tr*<sub>minor</sub>: 3.10 min.

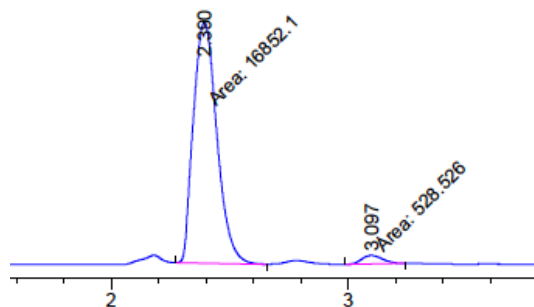
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.09 – 8.00 (m, 2H, ArH), 7.61 – 7.53 (m, 1H, ArH), 7.45 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 2H, ArH), 4.32 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H, CHHOBz), 4.13 (dd, *J* = 11.6, 7.5 Hz, 1H, CHHOBz), 3.08 (dd, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H, CHBr), 1.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CyH), 1.85 – 1.59 (m, 4H, CyH), 1.39 (ddd, *J* = 13.9, 6.7, 3.7 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBz), 1.34 – 0.99 (m, 7H, CyH), 0.76 (dd, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H, CHCy). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 166.61, 133.17, 130.26, 129.74, 128.55, 66.58, 39.54, 32.57, 32.36, 29.02, 26.55, 26.46, 26.26, 25.83. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3.4 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>). **mp** : 40-42 °C **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 2923, 2850, 1707, 1560, 1448, 1271, 1110, 1068, 888, 709, 470. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] : 354.10632 *m/z*, found 354.10555 *m/z*. **R<sub>f</sub>** = 0.28 (10% AcOEt in Hexanes).

racemate

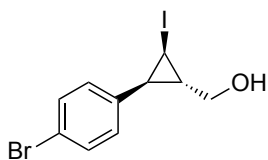


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.390	MM	0.2297	6205.45361	450.19864	49.4535
2	3.125	MM	0.3057	6342.60107	345.82974	50.5465

enantioenriched

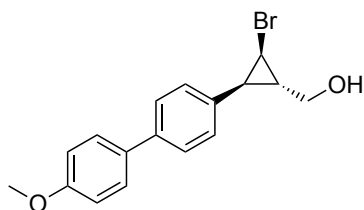


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.390	MM	0.1146	1.68521e4	2450.43140	96.9591
2	3.097	MM	0.1016	528.52625	86.68304	3.0409



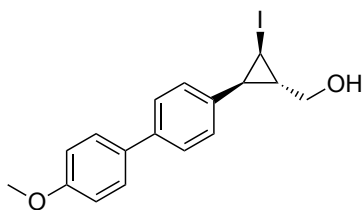
**((1*S*,2*S*,3*R*)-2-(4-bromophenyl)-3-iodocyclopropyl)methanol (76i)** : Synthesized according to a previously reported procedure,<sup>13</sup> using (*E*)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol (127.3 mg, 0.60 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 10 to 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as a clear oil in 68% yield (143.5 mg, 0.41 mmol). The diastereoisomeric ratio (8:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.52 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.66, 131.32, 130.72, 121.06, 64.29, 30.72, 25.51, -3.19. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3320, 2922, 2870, 1489, 1202, 1073, 1009, 826, 767, 515. **HRMS (ESI, Neg)** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrClIO [M+Cl]<sup>-</sup>: 386.86537 *m/z*, found 386.86409 *m/z*.



**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-bromo-3-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)methanol (74)** : Synthesized according to general procedure **D**, using compound **68i** (104 mg, 0.34 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated as an off-white solid in 96% yield (109 mg, 0.33 mmol).

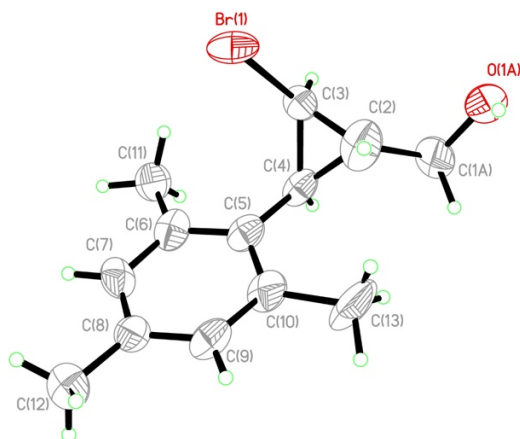
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.56 (dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 4H, **ArH**), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **ArH**), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **ArH**), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H, **CHHOH**), 3.31 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H, **CHBr**), 2.33 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **CH-Ar**), 2.06 – 1.94 (m, 1H, **CHCH<sub>2</sub>OH**), 1.87 (br s, 1H, **OH**). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 159.21, 139.46, 134.90, 133.40, 129.56, 128.13, 126.39, 114.32, 63.85, 55.46, 29.97, 26.97, 26.58. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 49.1 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>) **mp** : 94-96 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3292, 2928, 2868, 2835, 1604, 1497, 1246, 1032, 816, 518. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub>N [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 350.07502 *m/z*, found 350.0752 *m/z*.



**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)methanol (75) :**

Synthesized according to general procedure **D**, using compound **76i** (70 mg, 0.20 mmol) as starting material. Purified by silica-gel chromatography using 30% AcOEt in hexanes as eluent. The product was isolated as yellow in 81% yield (61 mg, 0.16 mmol). **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.54 (app. t, *J* = 8.3 Hz, 4H, ArH), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.85 – 3.75 (m, 4H, CH<sub>3</sub>O and CHHOH), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H, CHHOH), 2.95 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H, CHI), 2.10 – 2.02 (m, 1H, CH-Ar), 1.98 – 1.88 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.70 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 159.09, 139.36, 136.76, 133.27, 129.19, 127.98, 126.25, 114.18, 64.50, 55.33, 30.56, 25.64, -2.54. **mp** : 74-76 °C. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3311, 2925, 2857, 1604, 1498, 1245, 1179, 1030, 820, 516. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>INaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 403.01654 *m/z*, found 403.01637 *m/z*.

## X-Ray data for compound 68d



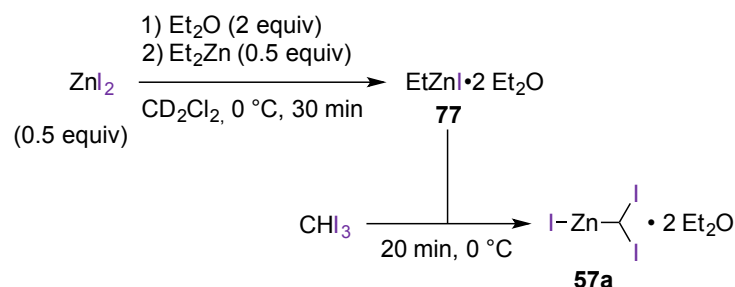
Identification code	SYLVA5
Empirical formula	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$
Formula weight	269.17
Temperature/K	110
Crystal system	tetragonal
Space group	$\text{P4}_2$
$a/\text{\AA}$	15.4161(12)
$b/\text{\AA}$	15.4161(12)
$c/\text{\AA}$	5.2262(5)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	1242.0(2)
$Z$	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{mg/mm}^3$	1.439
$m/\text{mm}^{-1}$	2.946
$F(000)$	552.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.12 \times 0.02 \times 0.02$
Radiation	$\text{GaK}\alpha$ ( $\lambda = 1.34139$ )
$2\Theta$ range for data collection	$4.988$ to $121.2^\circ$
Index ranges	$-13 \leq h \leq 20$ , $-13 \leq k \leq 20$ , $-6 \leq l \leq 6$

	6
Reflections collected	2792
Independent reflections	2792 [ $R_{\text{int}} = ?$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0465$ ]
Data/restraints/parameters	2792/3/148
Goodness-of-fit on $F^2$	1.181
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0690$ , $wR_2 = 0.1675$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0722$ , $wR_2 = 0.1698$
Largest diff. peak/hole / e $\text{\AA}^{-3}$	0.71/-0.68
Flack parameter	0.133(19)



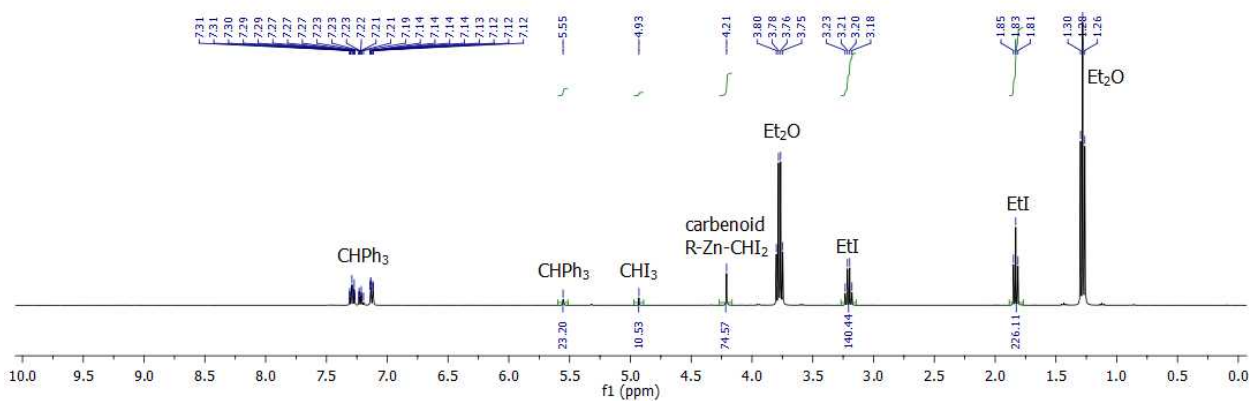
## Annexe 3. Partie expérimentale du chapitre 3

### NMR Experiments : Carbenoid Characterization

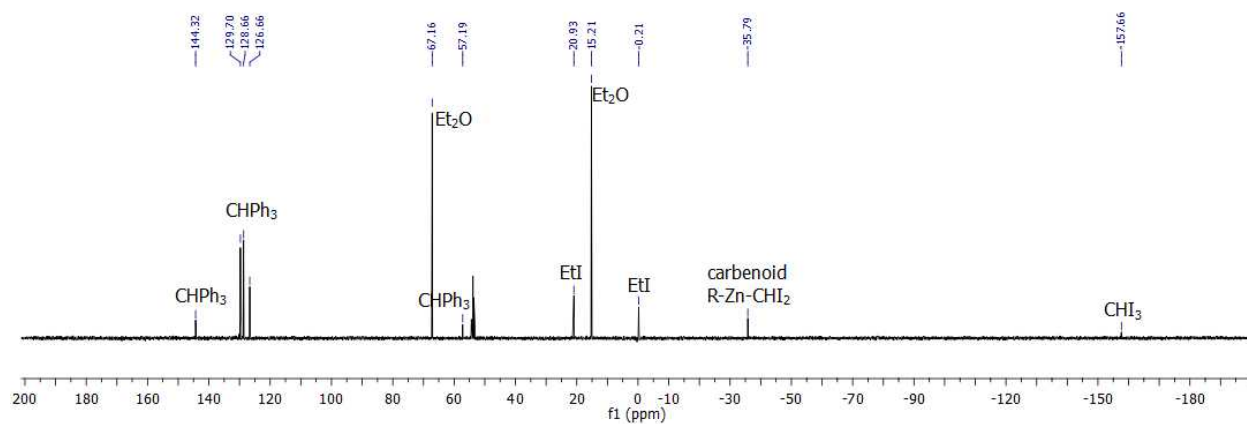


In a round-bottomed flask, iodoform (307.5 mg, 0.78 mmol, 1 equiv) was suspended in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) under strong stirring. In a glovebox, another round-bottomed flask was charged with  $\text{ZnI}_2$  (124.7 mg, 0.39 mmol, 0.5 equiv), sealed and removed. To this was added  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (44.3 mg, 0.18 mmol, 0.23 equiv),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (165  $\mu\text{L}$ , 1.59 mmol, 2 equiv). Diethylzinc (40  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol, 0.5 equiv) was added neat under strong stirring. Upon dissolution (partial, about 30 minutes), this mixture was cannulated over the vial containing the iodoform suspension at  $0^\circ\text{C}$ . After 20 minutes, an aliquot was cannulated into a flame-dried NMR tube under argon, and the spectra were recorded immediately (given below). It is worthy to note that the solution is heterogeneous.

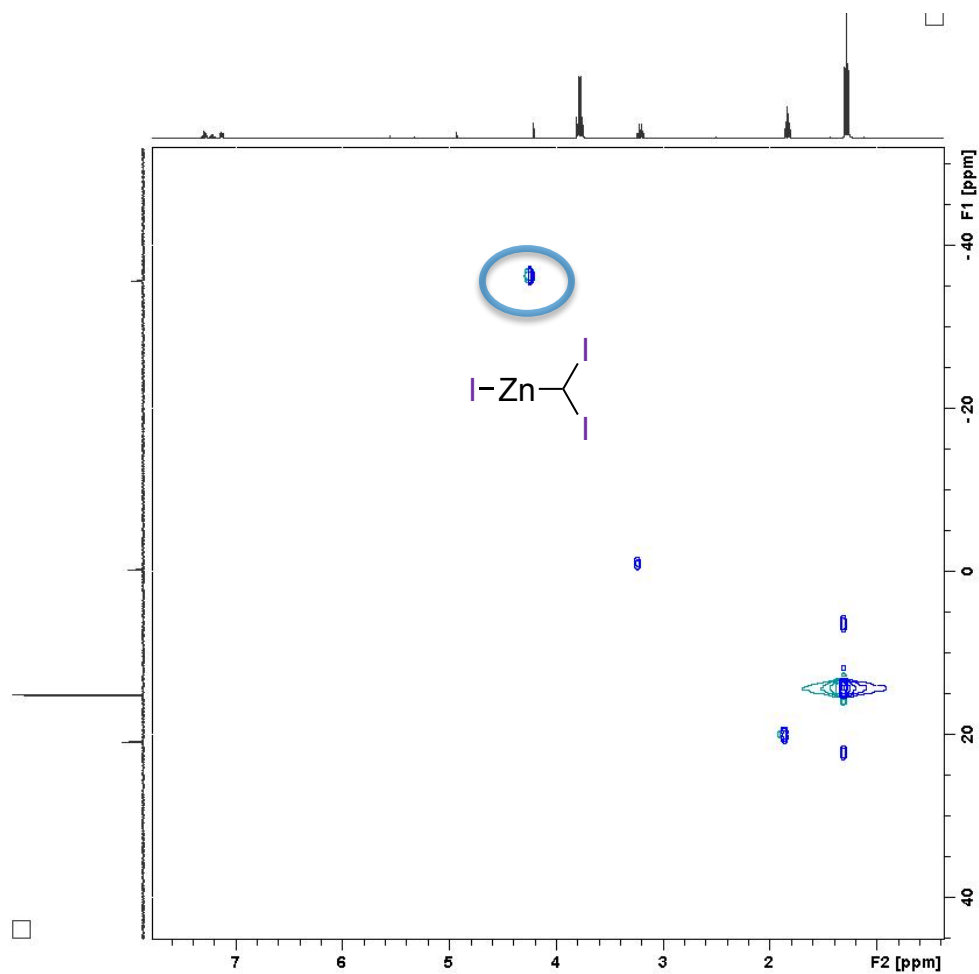
### $^1\text{H}$ NMR Spectra



# <sup>13</sup>C NMR Spectra

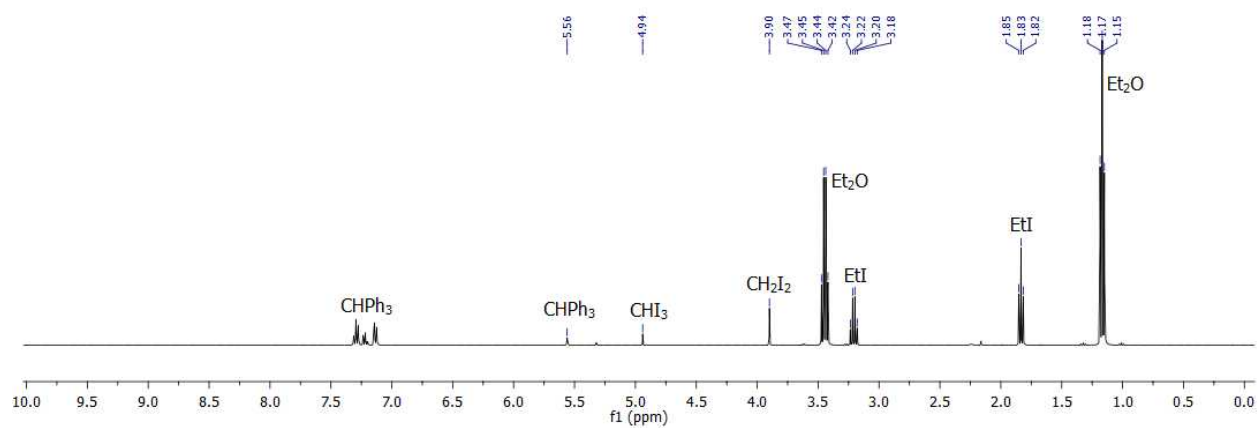


# <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C correlation HSQC Spectra

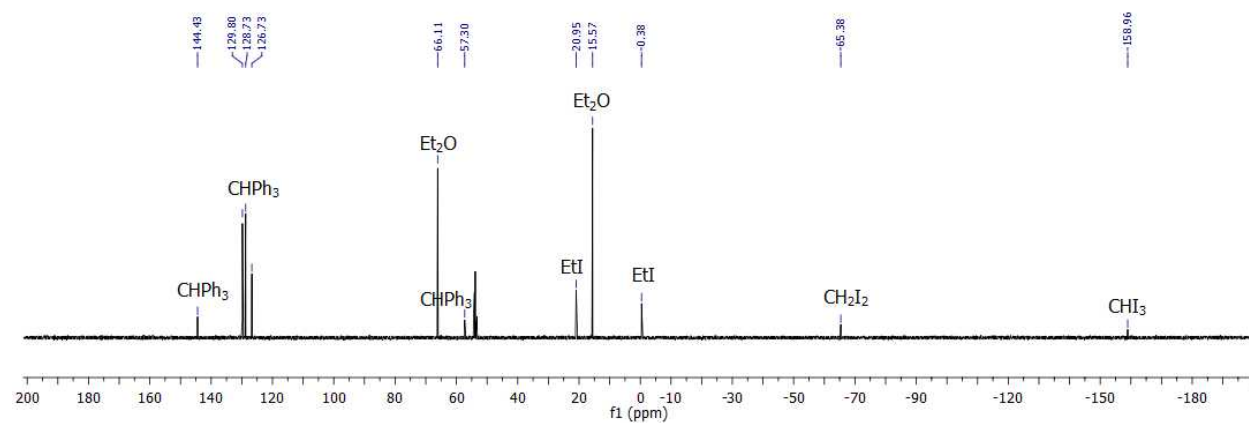


The remaining of the solution was quenched with HCl 1M and the layers were allowed to separate. The organic one was passed through a magnesium sulfate pad and directly introduced into a NMR tube. Spectra were recorded immediately, given below.

### $^1\text{H}$ NMR Spectra



### $^{13}\text{C}$ NMR Spectra



## General procedures

### General procedure A – Enantioselective iodocyclopropanation

In a round-bottomed flask were weighted the chosen substrate (1.0 mmol, 1.0 equiv), and the dioxaborolane (298 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv). Anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was then added. In a glovebox, a round-bottomed flask was charged with  $\text{ZnI}_2$  (479 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv), sealed and removed. To this was added  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.63 mL, 6.1 mmol, 6.1 equiv), followed by neat diethylzinc (154  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 1.5 equiv). Upon observation of full dissolution of the reaction mixture (about 1 hour), the flask was cooled down to 0 °C with a water/ice bath, briefly opened, and iodoform (1.18 g, 3.0 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion. The mixture was stirred at this temperature for 10 minutes and the content of the first flask (mixture of the substrate and dioxaborolane in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was added via canula. After 5 minutes, the bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred under argon for 14 hours. Upon completion, the reaction was quenched with 10% aqueous HCl and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was separated, and the aqueous phase extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL). The organic phases were combined and a solution of 6 mL of hydrogen peroxide (30% in water) and 18 mL of NaOH 2 M was added. The mixture was stirred for 5 minutes and the organic phase was separated and washed successively with 10% aqueous HCl, saturated  $\text{NaHCO}_3$  and brine. The organic phase was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by silica-gel chromatography.

### General procedure A' – Racemic iodocyclopropanation

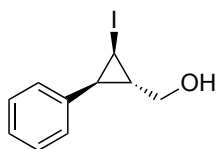
Racemic compounds for all products except product **76p** were synthesized following Procedure A, omitting the dioxaborolane auxiliary. Racemic compound for product **76p** was synthesized following Procedure A using racemic dioxaborolane.

### General Procedure B – Dihydroxylation

The crude reaction mixture was dissolved in acetone (2 mL) and water (2 mL). To this stirred solution was added potassium osmate dihydrate (0.005 mmol), followed by a solution of

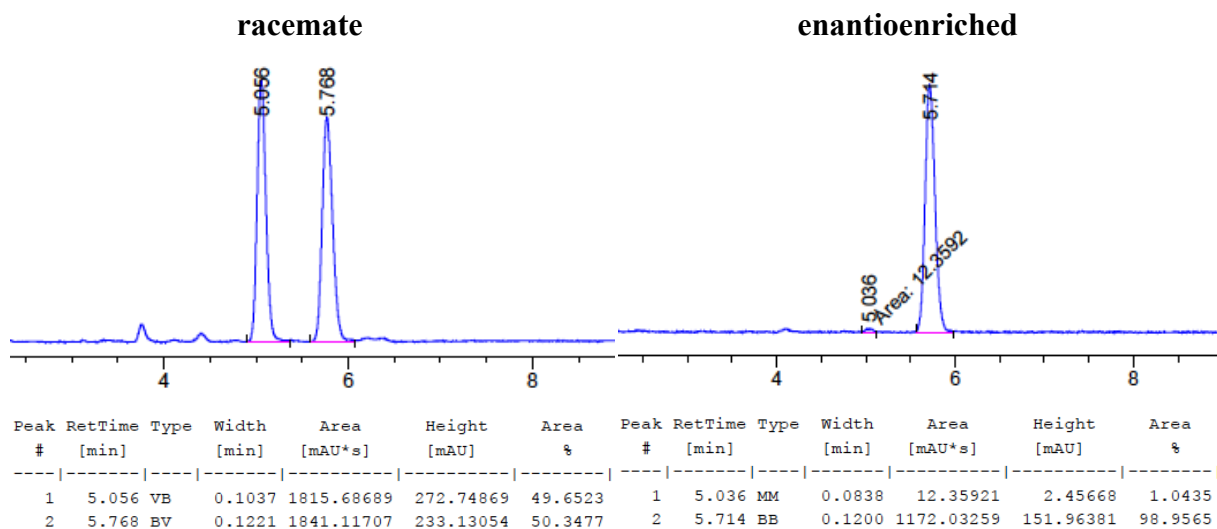
NMO in water (0.1 mL, 0.4 mmol, 50 wt%). The reaction mixture was stirred overnight, and upon completion was quenched with saturated  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (aq., 5 mL) and extracted with diethylether (2 x 30 mL). The organic phases were combined and washed with 10% aqueous HCl and brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent removed under vacuum. The product was purified by silica-gel chromatography.

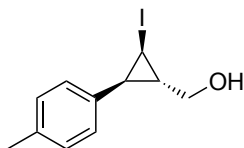
## Characterizations data for the synthesized products



**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-phenylcyclopropyl)methanol (76a):** Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-cinnamyl alcohol (134.7 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as an orange oil in 75% yield (206.0 mg, 0.75 mmol). The diastereomeric ratio (9:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 5.0 min. *tr*<sub>maj</sub>: 5.7 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

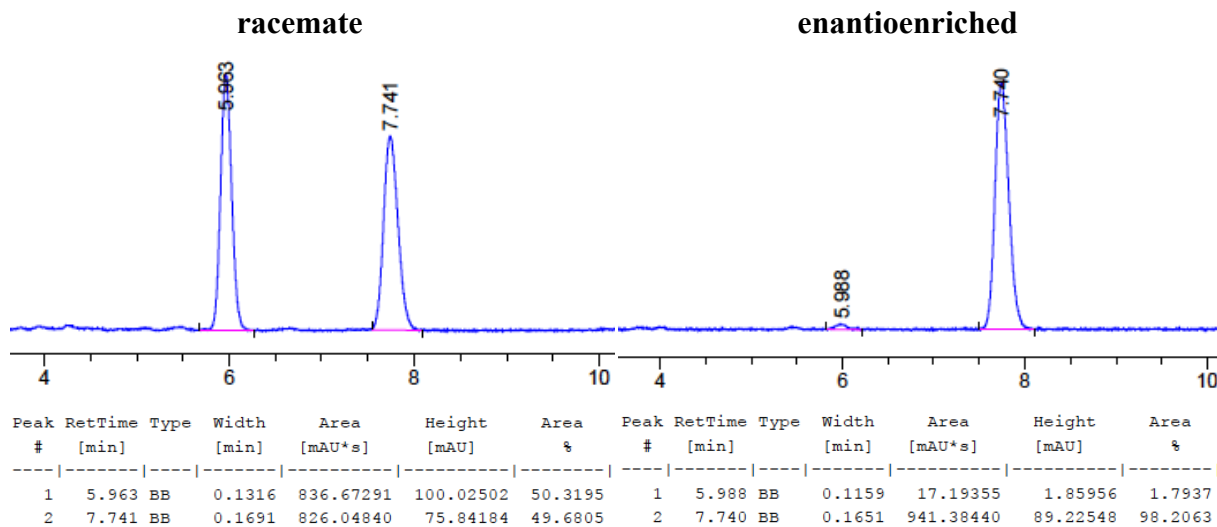
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (qd, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.54, 129.03, 128.20, 127.15, 64.67, 30.48, 26.08, -2.56.

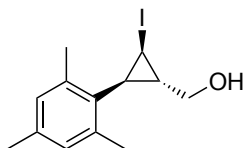




**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)methanol (76b):** Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol<sup>4</sup> (147.9 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 73% yield (210.4 mg, 0.73 mmol) as an off-white solid. The diastereomeric ratio (8:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 6.0 min. *tr*<sub>maj</sub>: 7.7 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

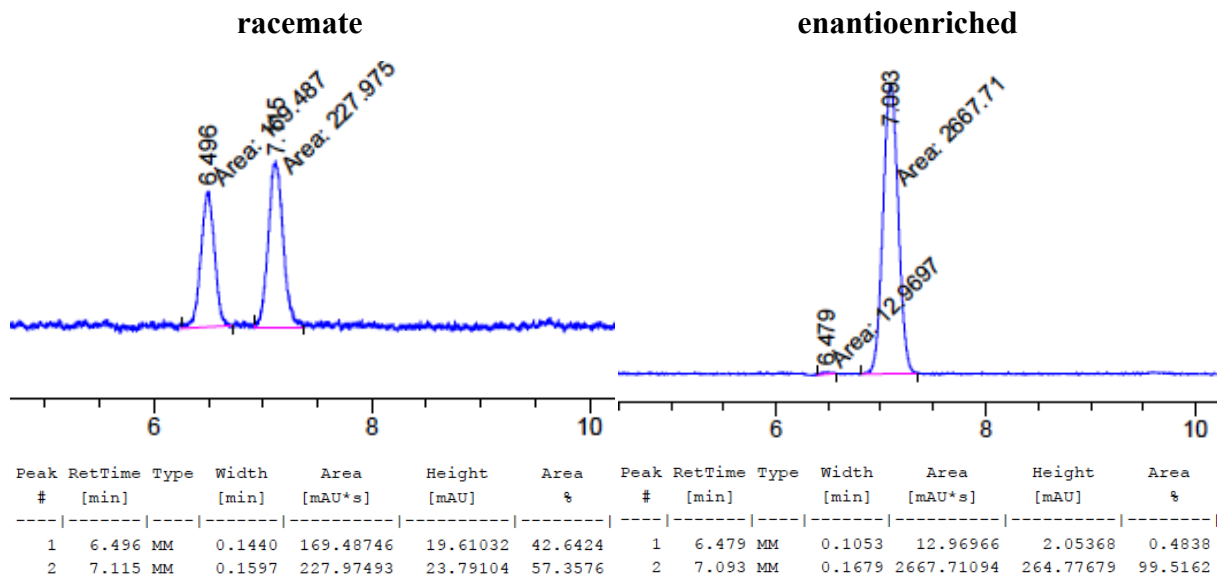
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136.76, 135.44, 128.92, 128.85, 64.76, 30.43, 25.77, 21.29, -2.15.



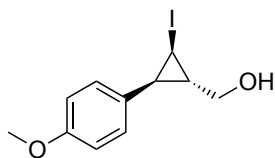


**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-mesitylcyclopropyl)methanol (76d)** : Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-3-mesitylprop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (177.4 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 82% yield (262 mg, 0.83 mmol) as an off-white solid. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (99% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OJ-H 25 cm, 4% MeOH, 35 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 6.5 min. *tr*<sub>maj</sub>: 7.1 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.87 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136.50, 132.76, 129.49, 64.96, 34.56, 23.29, 21.24, 21.10, -3.06.

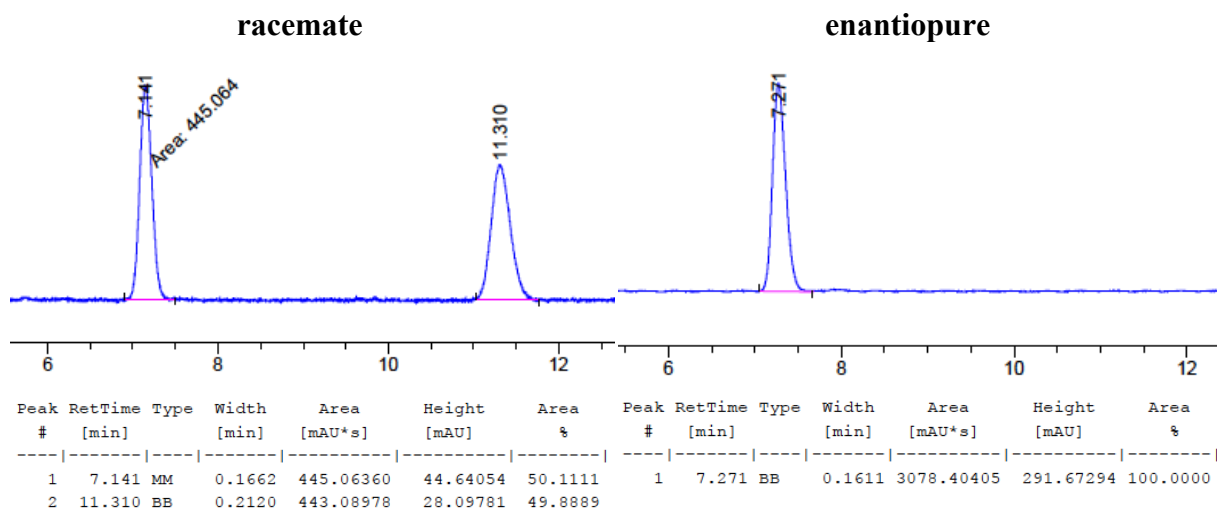


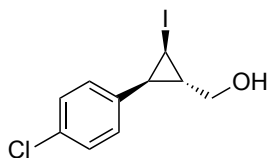




**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (76e):** Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (166.2 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 67% yield (204.8 mg, 0.67 mmol) as a dark-green oil. The diastereomeric ratio (8:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (>99% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 11.3 min. *tr*<sub>maj</sub>: 7.3 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

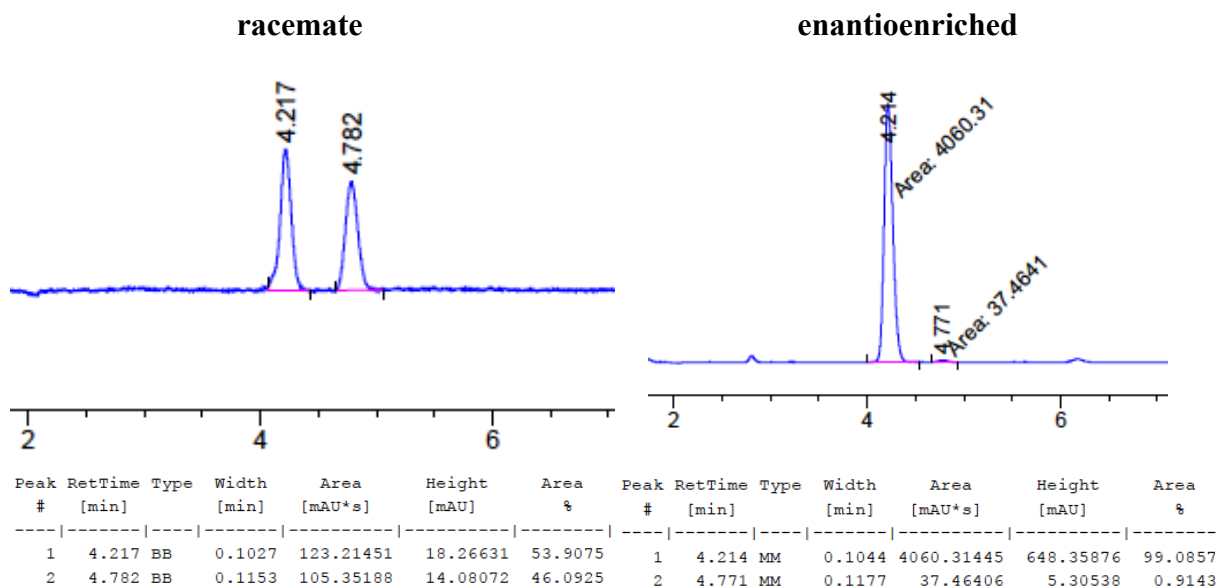
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.84 (qd, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.74, 130.69, 130.06, 113.61, 64.77, 55.38, 30.58, 25.44, -1.89.

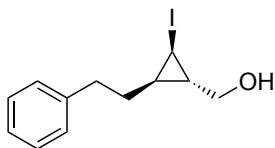




**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)methanol (76h):** Synthesized according to general procedure A using (*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol<sup>9</sup> (167.2 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated as a clear oil in 78% yield (239.3 mg, 0.78 mmol). The diastereomeric ratio (11:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 4.8 min. *tr*<sub>maj</sub>: 4.2 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.84 (dt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.11, 132.90, 130.33, 128.35, 64.31, 30.68, 25.43, -3.01.

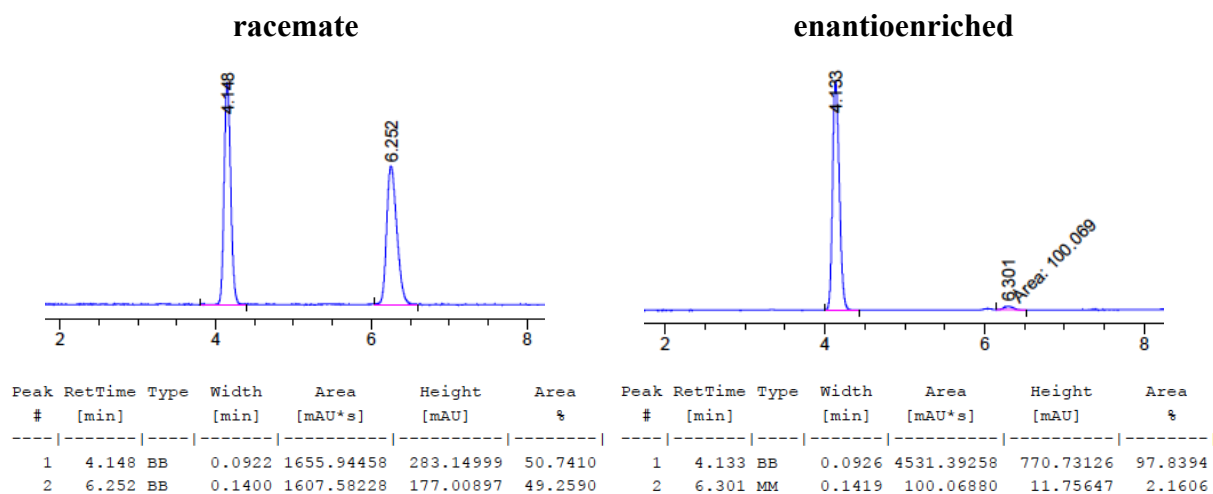




**((1S,2R,3S)-2-iodo-3-phenethylcyclopropyl)methanol (76j):** Synthesized according to general procedure A using (*E*)-5-phenylpent-2-en-1-ol<sup>6</sup> (161.0 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 61% yield (184.0 mg, 0.61 mmol) as a yellow oil. The diastereomeric ratio (4:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. This product was also synthesized on a gram-scale. The product was isolated in 56% yield (1.04 g, 3.4 mmol).

The enantiomeric excess (96% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 6.3 min. *tr*<sub>maj</sub>: 4.1 min.

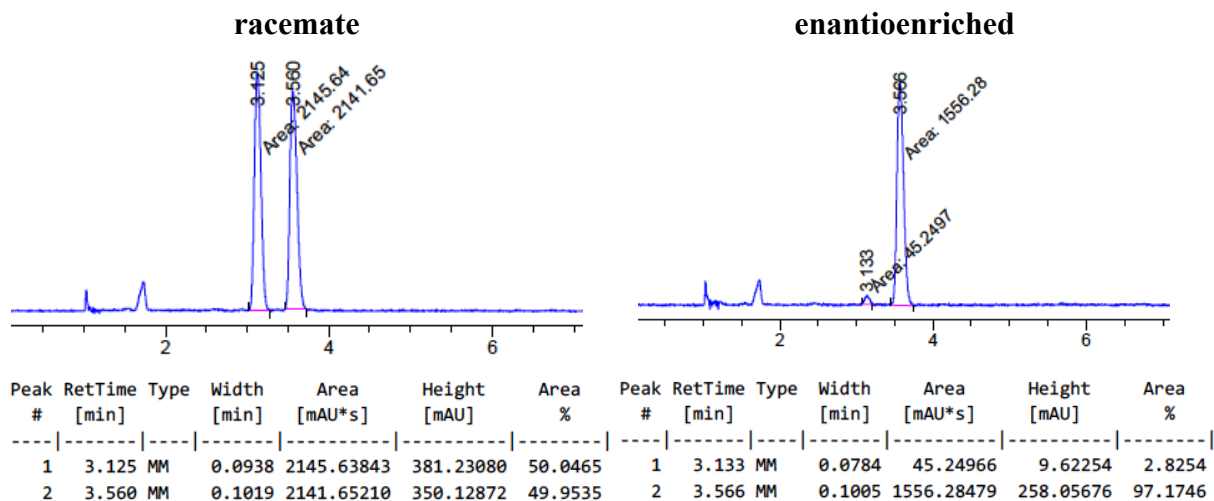
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.21 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 3H, ArH), 3.52 (dd, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H, CHHOH), 3.48 (dd, *J* = 11.4, 6.5 Hz, 1H, CHHOH), 2.86 (dt, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H, PhCHH), 2.71 (dt, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 1H, PhCHH), 2.54 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H, CHI), 1.79 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35 (br s, 1H, OH), 1.11 (app. qd, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 0.49 (app. dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.75, 128.68, 128.56, 126.17, 65.10, 36.30, 34.77, 31.84, 20.55. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -9.9 (c 0.97, CHCl<sub>3</sub>). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3318, 2921, 2855, 1601, 1450, 1232, 1021, 745, 698. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>IONa [M+Na]<sup>+</sup>: 325.00598 m/z, found 325.00522 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.31 (30% AcOEt in Hexanes).

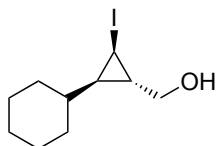




**((1S,2R,3R)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (76l):** Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-2-hexen-1-ol (0.12 mL, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 65% yield (157.1 mg, 0.65 mmol) as a yellow oil. The diastereomeric ratio (6:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 8% *i*-PrOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 3.1 min. *tr*<sub>maj</sub>: 3.6 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

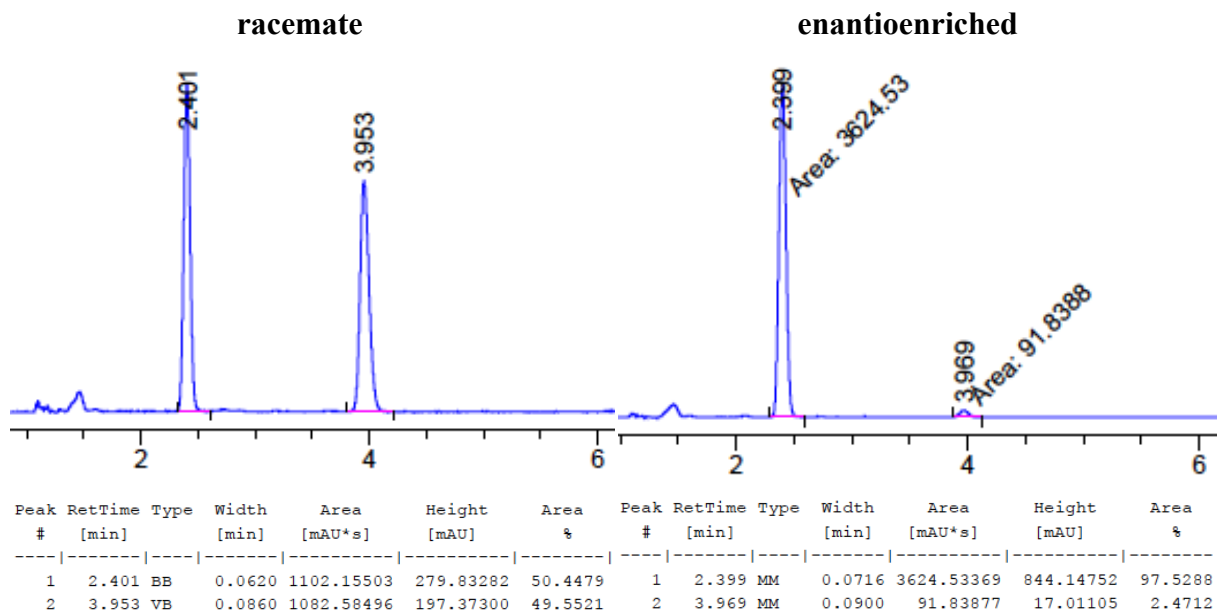
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3.59 (dd, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.33 (m, 5H), 1.13 (qd, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.54 – 0.41 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 65.30, 36.47, 31.68, 21.87, 20.86, 14.02, -4.01.

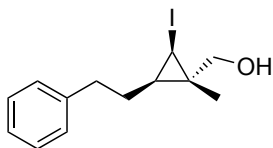




**((1S,2R,3R)-2-iodo-3-cyclohexylcyclopropyl)methanol (76m):** Synthesized according to general procedure A using (*E*)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (145.6 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 56% yield (163.8 mg, 0.58 mmol) as an orange oil. The diastereomeric ratio (5:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (95% *ee*) was determined by chiral SFC-MS (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 4.0 min. *tr*<sub>maj</sub>: 2.4 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

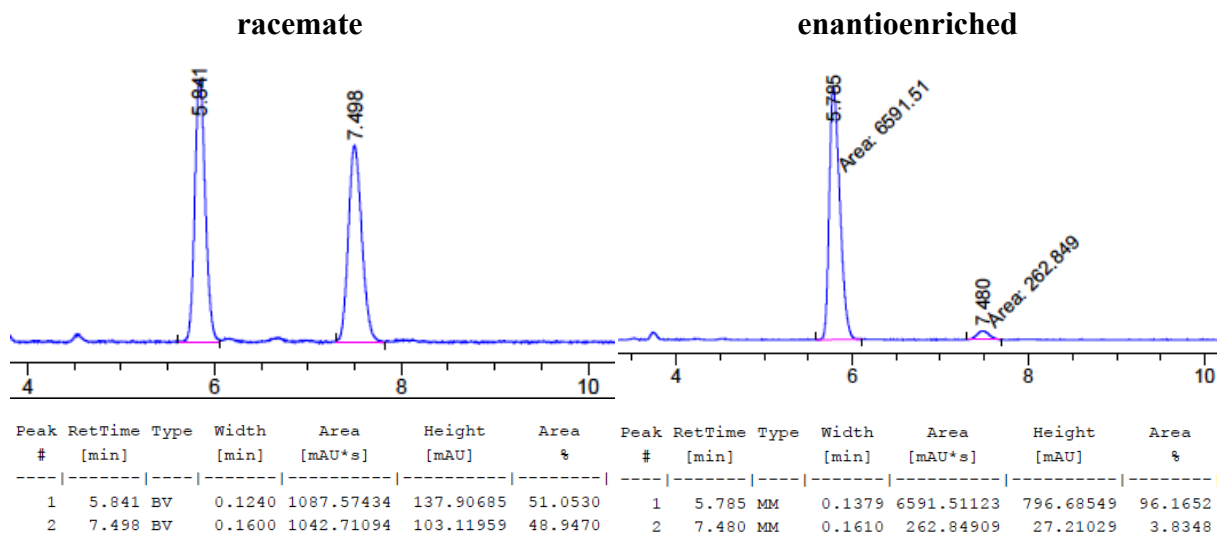
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3.61 – 3.46 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.60 (m, 4H), 1.38 (s, 1H), 1.34 – 1.10 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H), 0.21 (ddd, *J* = 9.2, 7.8, 6.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 65.45, 42.91, 32.62, 31.78, 30.75, 27.13, 26.51, 26.30, 25.80, -5.08.

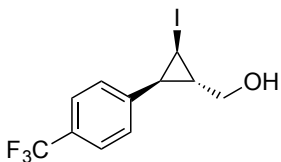




**((1S,2R,3R)-2-iodo-1-methyl-3-phenethylcyclopropyl)methanol (76n):** Synthesized according to general procedure A using (*E*)-2-methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol<sup>12</sup> (178.6 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 64% yield (205.0 mg, 0.65 mmol) as a clear orange oil. The diastereomeric ratio (20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (92% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 7.5 min. *tr*<sub>maj</sub>: 5.8 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

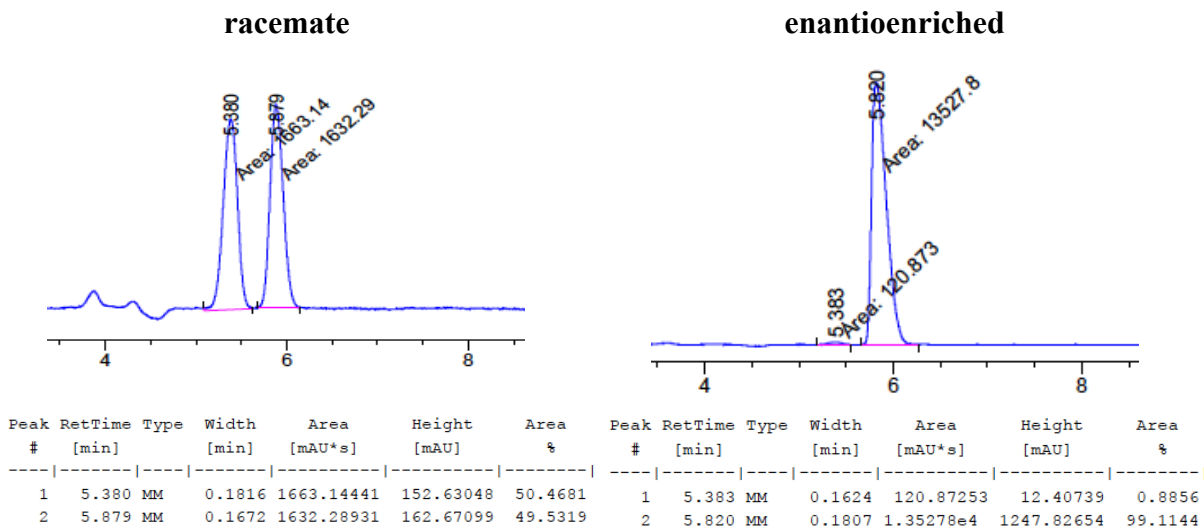
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 3.51 – 3.30 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 13.6, 8.9, 7.1 Hz, 1H), 1.74 – 1.54 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.71 (dd, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 141.91, 128.68, 128.51, 126.14, 70.26, 34.86, 31.77, 25.01, 23.22, 16.83, 8.02.





**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)methanol (76o)** : Synthesized according to general procedure **A** using (*E*)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol<sup>14</sup> (200.9 mg, 1.0 mmol) as starting material. Purified by dihydroxylation (procedure **B**) and flash column chromatography using a gradient from 15:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes to 15:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexanes/ Et<sub>2</sub>O as eluent. The product was isolated in 64% yield (217.5 mg, 0.64 mmol) as a clear yellow oil. The diastereomeric ratio (10:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (98% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 5.4 min. *tr*<sub>maj</sub>: 5.8 min.

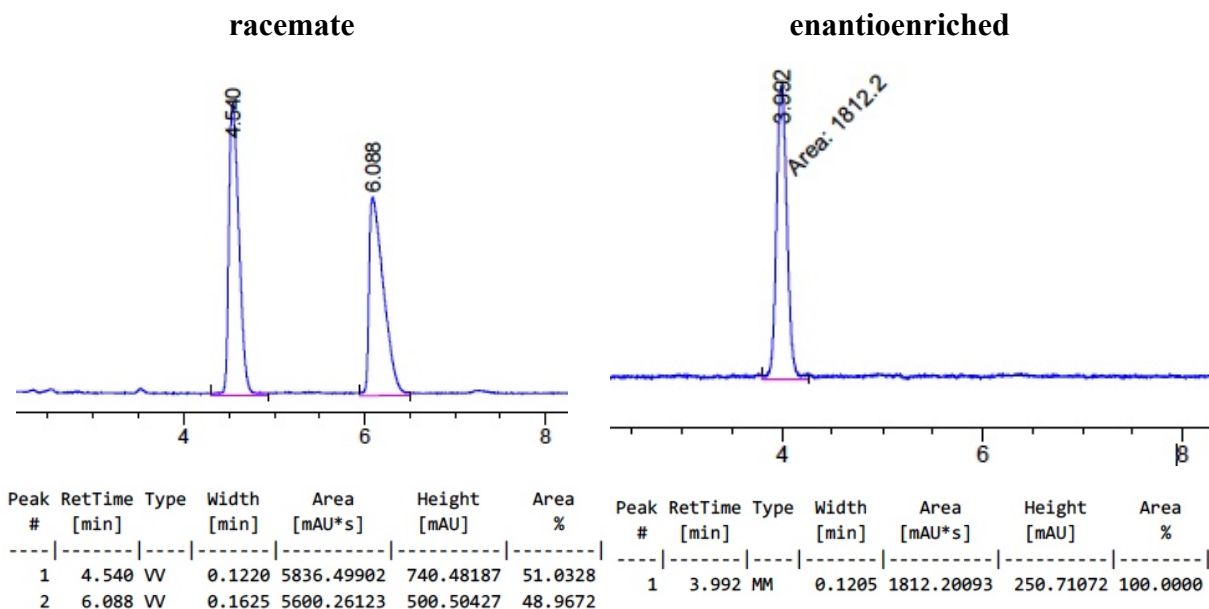
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 3.83 (dd, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1H, CHHOH), 3.80 (dd, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1H, CHHOH), 2.96 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H, CHI), 2.14 – 2.06 (m, 1H, CHAr), 1.98 – 1.86 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.52 (br s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.66, 129.32, δ 125.12 (*q*, *J* = 3.7 Hz), 125.06, 123.01, 64.11, 30.86, 25.72, -3.58. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.48. [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +48.2 (c 0.73, CHCl<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3311, 2928, 2874, 1617, 1322, 1111, 844, 596. HRMS (ESI, Pos) calculated for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>IONa [M+Na]<sup>+</sup>: 364.96206 *m/z*, found 364.96111 *m/z*. **R<sub>f</sub>** = 0.24 (30% AcOEt in Hexanes).





**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iodo-3-propylcyclopropyl)methanol (76p):** Synthesized according to general procedure **A** using (*Z*)-hex-2-en-1-ol (0.12 mL, 1.0 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 0 to 30% Et<sub>2</sub>O in Hexanes as eluent. The product was isolated in 50% yield (121.3 mg, 0.50 mmol) as an orange oil. The diastereomeric ratio (3:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (>99% *ee*) was determined by SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 6.1 min. *tr*<sub>maj</sub>: 4.5 min. The characterization data match the literature.<sup>13</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3.73 (dd, *J* = 11.6, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 2.05 (app. t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.59 – 1.19 (m, 8H), 0.96 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 61.55, 30.19, 29.79, 28.42, 22.61, 14.10, -11.91.





## Annexe 4. Partie expérimentale du Chapitre 4

### General procedures

#### General procedure A : Characterization of the carbenoids

In a glovebox, a round-bottomed flask was charged with the chosen zinc halide (0.4 mmol, 0.5 equiv), sealed and removed. To this was added  $\text{Ph}_3\text{CH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  (165  $\mu\text{L}$ , 1.6 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL). Diethylzinc (0.4 mmol, 0.5 equiv) was added neat under strong stirring. Upon dissolution (partial, about 60 minutes), the reaction mixture was cooled down to 0 °C, and the chosen haloform (1 to 1.1 equiv) was added via syringe. After 30 minutes, an aliquot was cannulated into a flame-dried NMR tube under argon, and the spectra were recorded immediately.

#### General procedure B : Enantioselective chlorocyclopropanations using zinc triflate.

In a round-bottomed flask were weighed the chosen substrate (0.5 mmol, 1.0 equiv) and the dioxaborolane (148 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv), and anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added. In a glovebox, a round-bottomed flask was charged with zinc triflate (276.5 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), sealed and removed. To this was then added  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.32 mL, 3.0 mmol, 6.0 equiv), then neat diethylzinc (77.5  $\mu\text{L}$ , 0.76 mmol, 1.5 equiv) under strong stirring. After 1 hour, the flask was cooled down to -42 °C with a MeCN/dry ice bath and bromodichloromethane (0.125 mL, 1.5 mmol, 3.0 equiv) was added. The mixture was stirred at this temperature for 2 hours, then the content of the first flask (mixture of the substrate and dioxaborolane in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was added *via* canula. After 5 minutes, the bath was replaced with a 0 °C water/ice bath and the reaction was allowed to slowly warm up to room temperature under stirring over 15 hours. It was then quenched with 10% aqueous HCl and diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was separated, and the aqueous phase extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL). The organic phases were combined and a solution of 6 mL of hydrogen peroxide (30% in water) and 18 mL of NaOH 2M was added. The mixture was stirred for 5 minutes and the organic phase was separated and washed successively with 10% aqueous HCl, saturated  $\text{NaHCO}_3$  and brine.

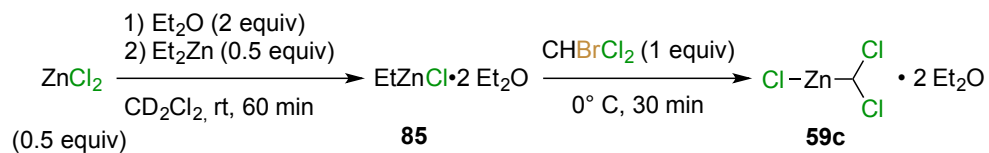
The organic phase was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by silica-gel chromatography.

**General procedure B' : Racemic chlorocyclopropanations using zinc triflate.**

Racemic compounds for all products were synthesized following **Procedure B**, omitting the dioxaborolane auxiliary.

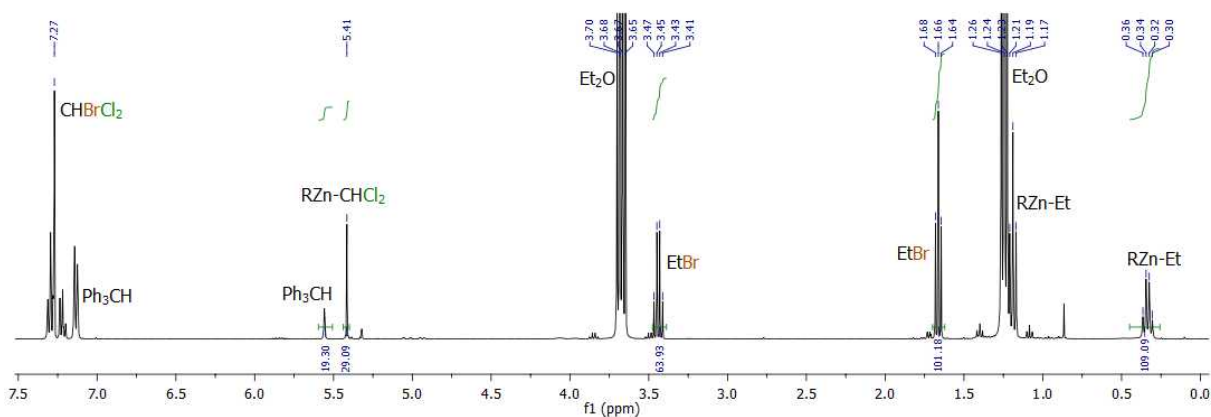
# NMR Experiments : Carbenoid Characterization

## Carbenoid observation when mixing $\text{ZnCl}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBrCl}_2$

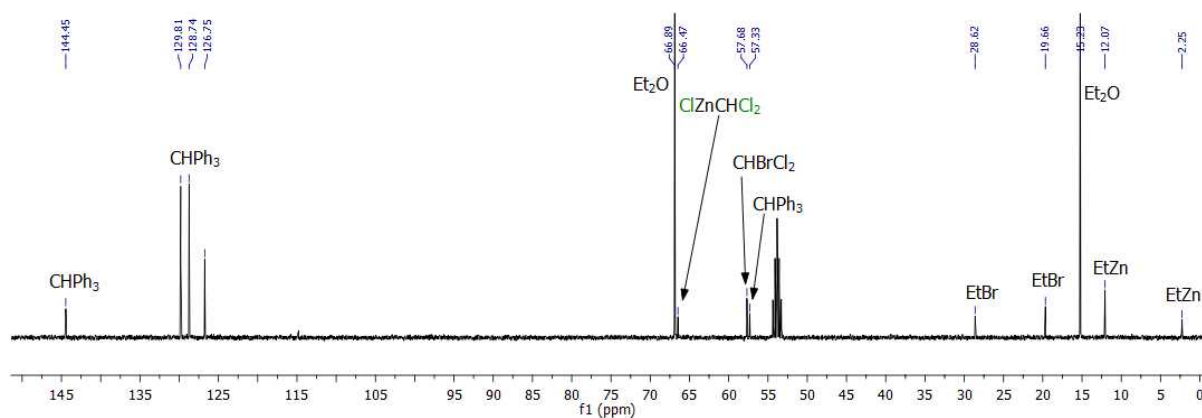


Following general procedure A, using  $\text{ZnCl}_2$  (53.2 mg, 0.4 mmol) and bromodichloromethane (70  $\mu\text{L}$ , 0.85 mmol).

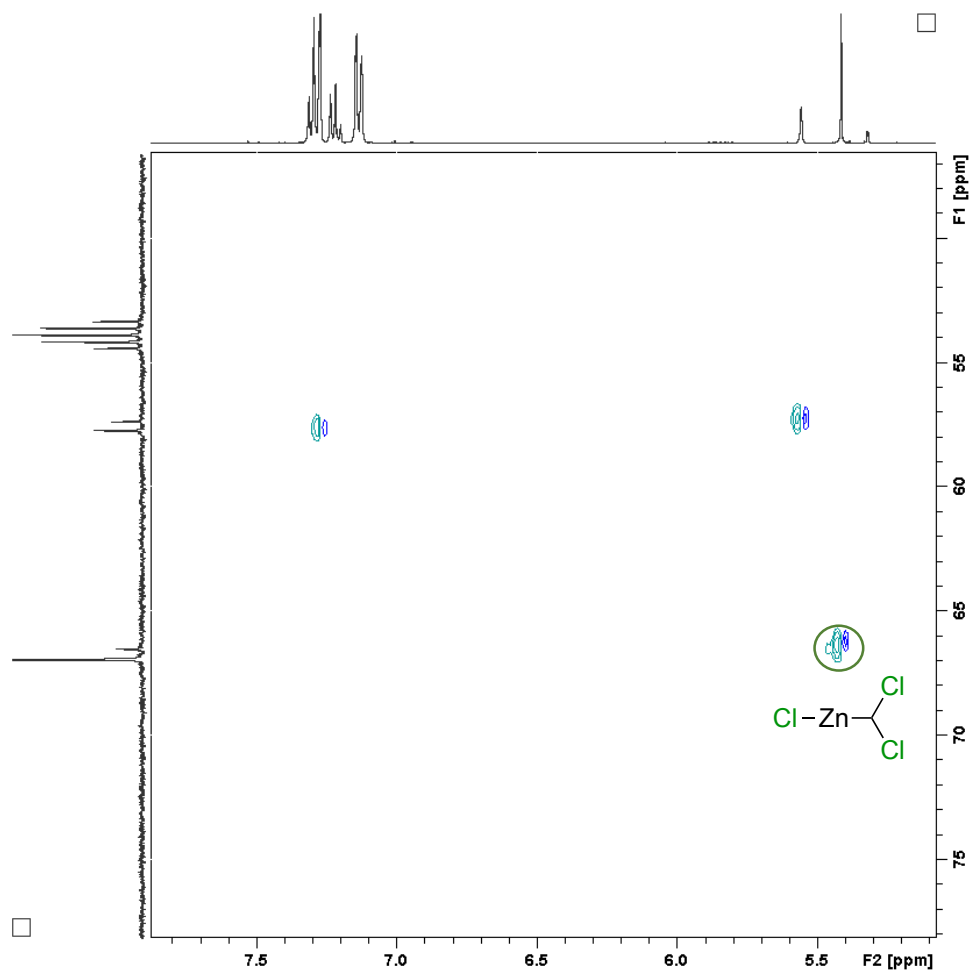
### $^1\text{H}$ NMR spectra



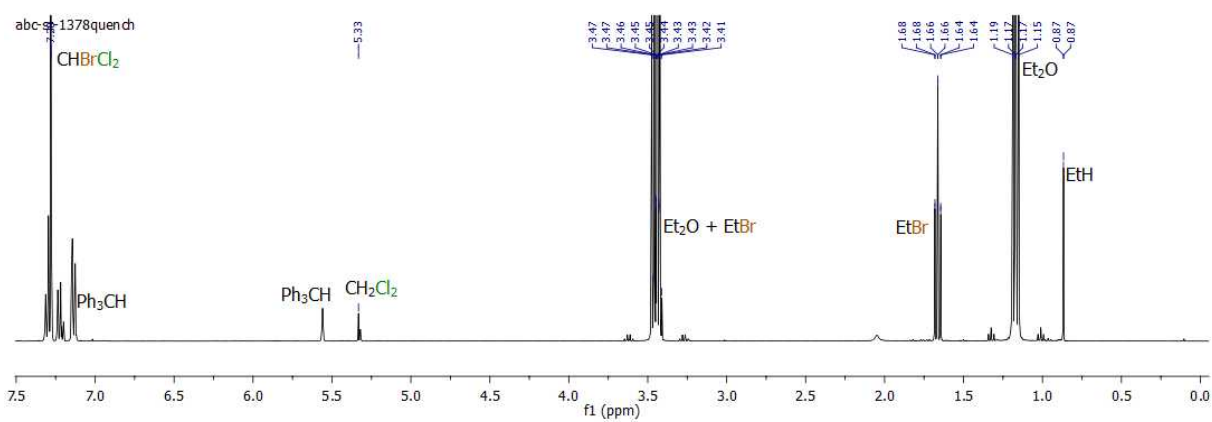
### $^{13}\text{C}$ NMR spectra



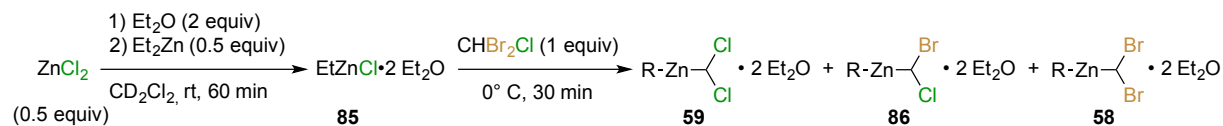
## HSQC NMR spectra



## $^1\text{H}$ NMR spectra of the previous solution quenched with $\text{HCl}_{\text{aq}}$ 1N

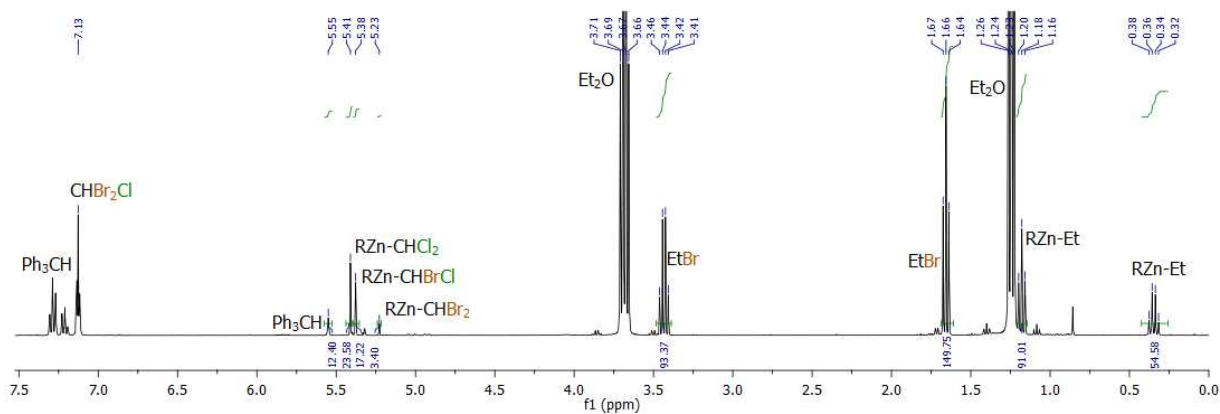


## Carbenoids observation when mixing $\text{ZnCl}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBr}_2\text{Cl}$

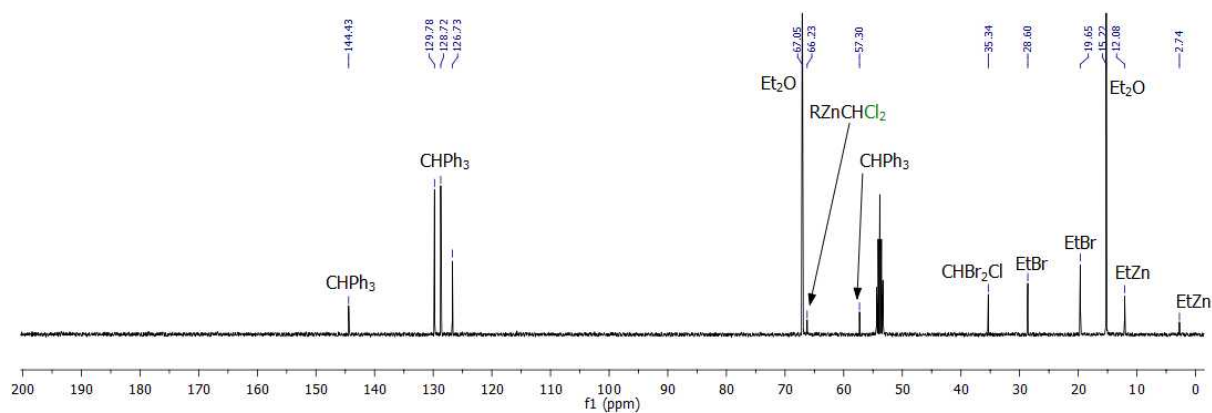


Following general procedure A, using  $\text{ZnCl}_2$  (53.2 mg, 0.4 mmol) and dibromochloromethane (70  $\mu\text{L}$ , 0.82 mmol).

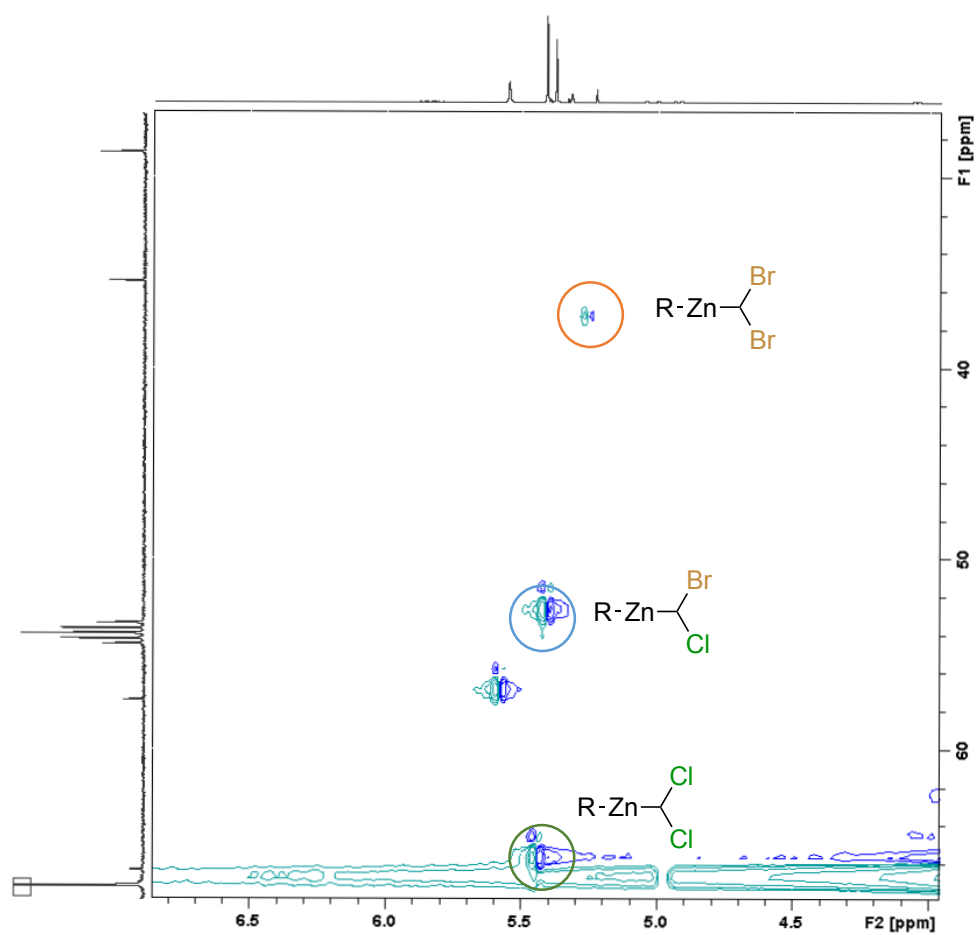
### $^1\text{H}$ NMR spectra



### $^{13}\text{C}$ NMR spectra

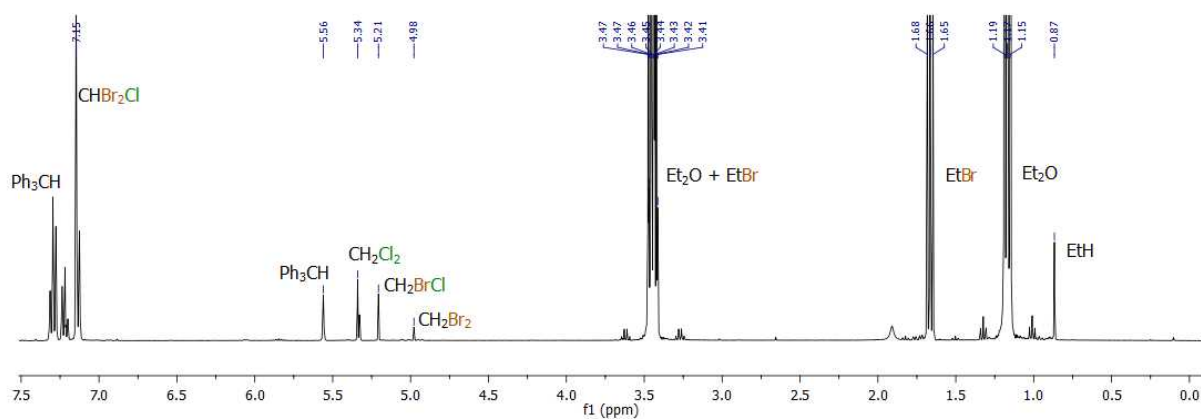


## HSQC NMR spectra

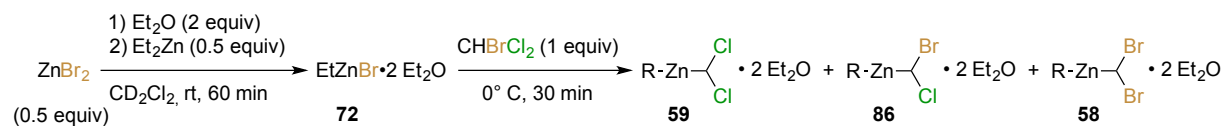


(slight offset due to the calibration of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra)

## $^1\text{H}$ NMR spectra of the previous solution quenched with $\text{HCl}_{\text{aq}}$ 1N

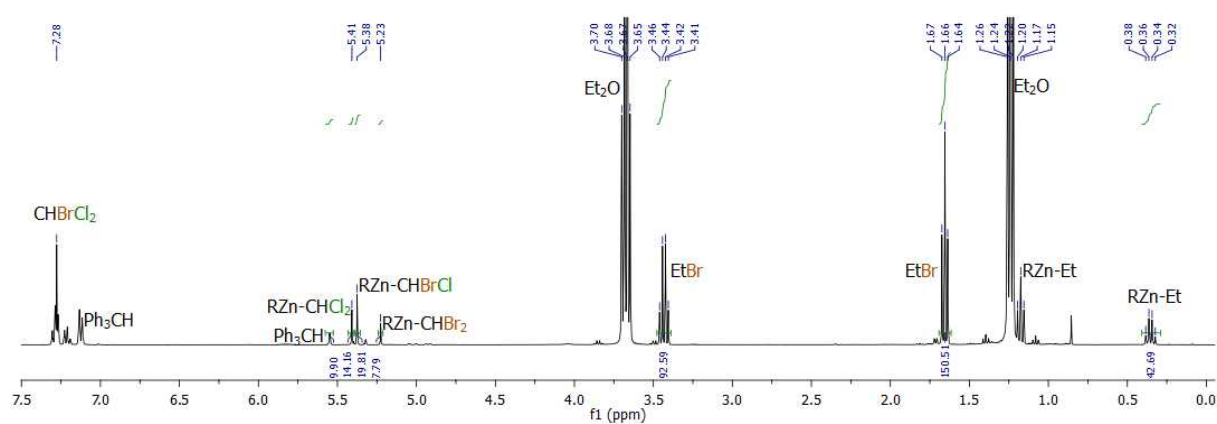


## Carbenoids observation when mixing $\text{ZnBr}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBrCl}_2$

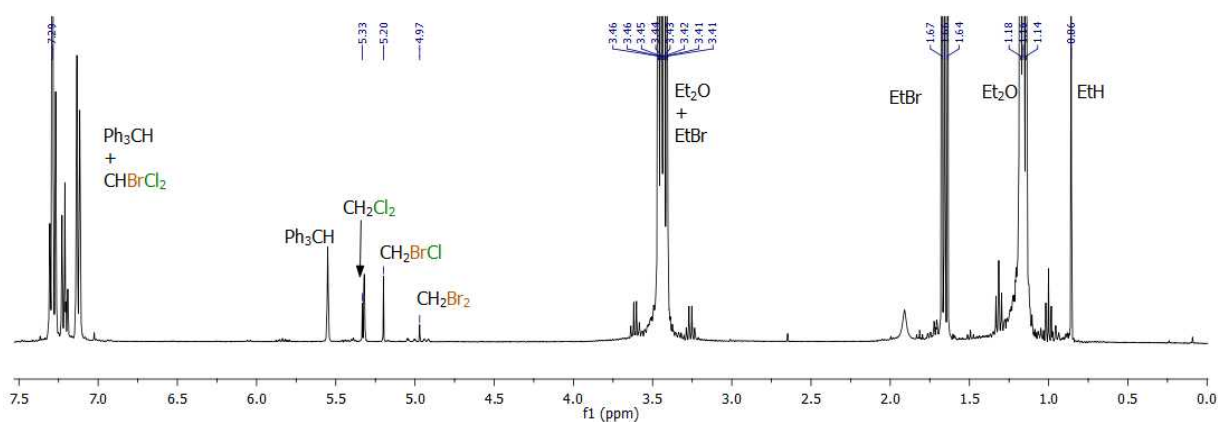


Following general procedure A, using  $\text{ZnBr}_2$  (88 mg, 0.4 mmol) and bromodichloromethane (70  $\mu\text{L}$ , 0.85 mmol).

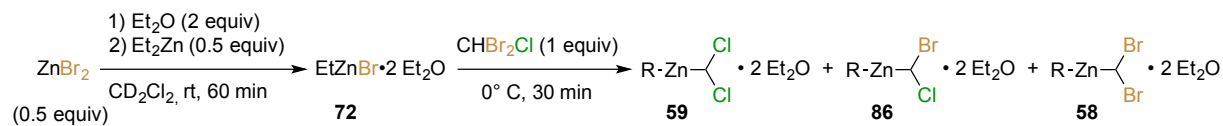
### $^1\text{H}$ NMR spectra



### $^1\text{H}$ NMR spectra of the previous solution quenched with $\text{HCl}_{\text{aq}}$ 1N

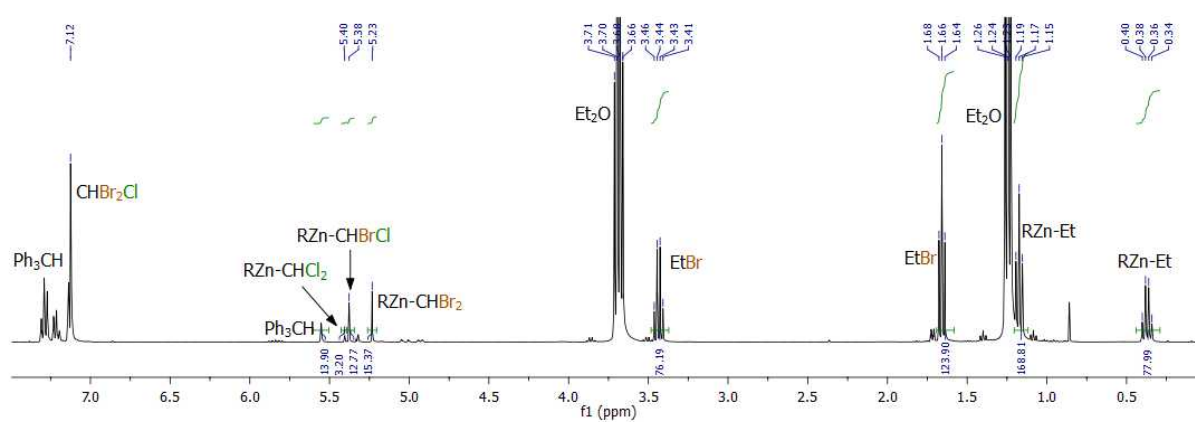


## Carbenoid observation when mixing $\text{ZnBr}_2$ , $\text{Et}_2\text{Zn}$ and $\text{CHBr}_2\text{Cl}$

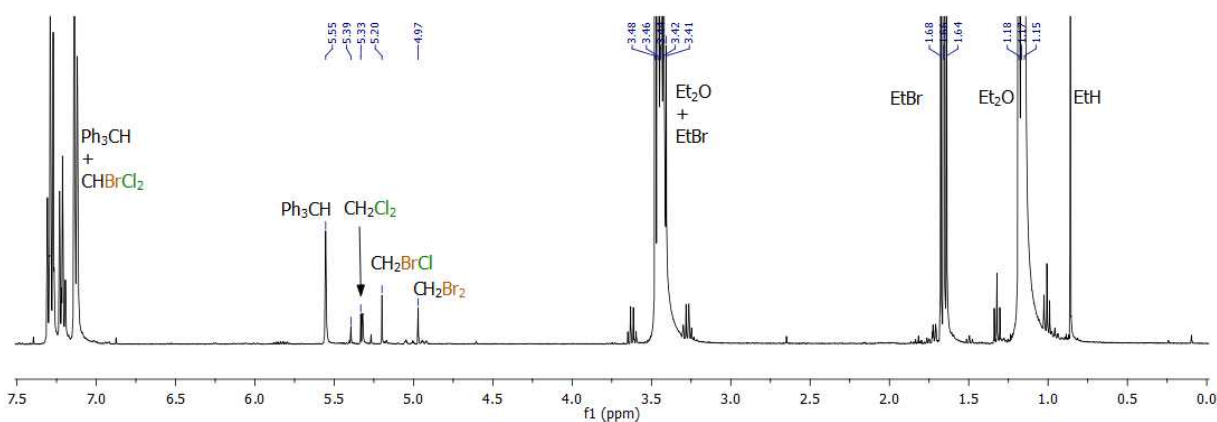


Following general procedure A, using  $\text{ZnBr}_2$  (88 mg, 0.4 mmol) and dibromochloromethane (70  $\mu\text{L}$ , 0.82 mmol).

### $^1\text{H}$ NMR spectra

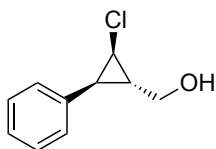


### $^1\text{H}$ NMR spectra of the previous solution quenched with $\text{HCl}_{\text{aq}}$ 1N



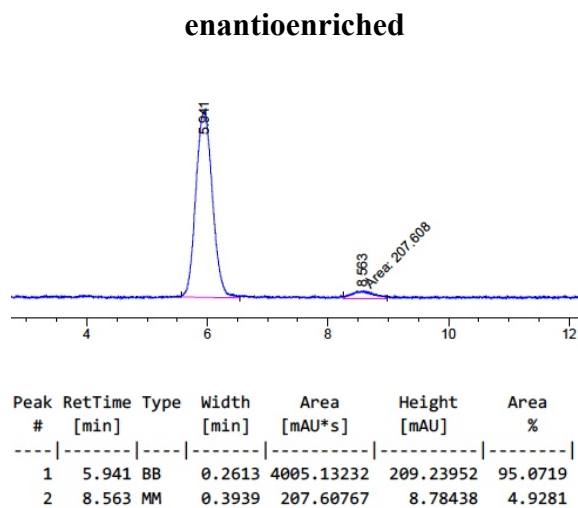
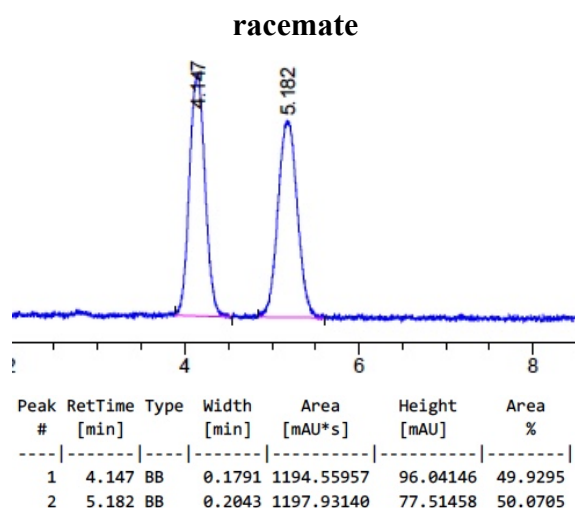


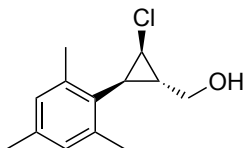
## Characterizations data for the synthesized products



**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-phenylcyclopropyl)methanol (84a)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-cinnamyl alcohol (67.4 mg, 0.5 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 30 to 40% Et<sub>2</sub>O in Hexanes as eluent. The product was isolated in 85% yield (77.7 mg, 0.43 mmol) as a clear oil. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (90% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 20% *i*-PrOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>maj</sub>: 5.9 min. *tr*<sub>min</sub>: 8.6 min. The characterization data match the literature.<sup>13b</sup>

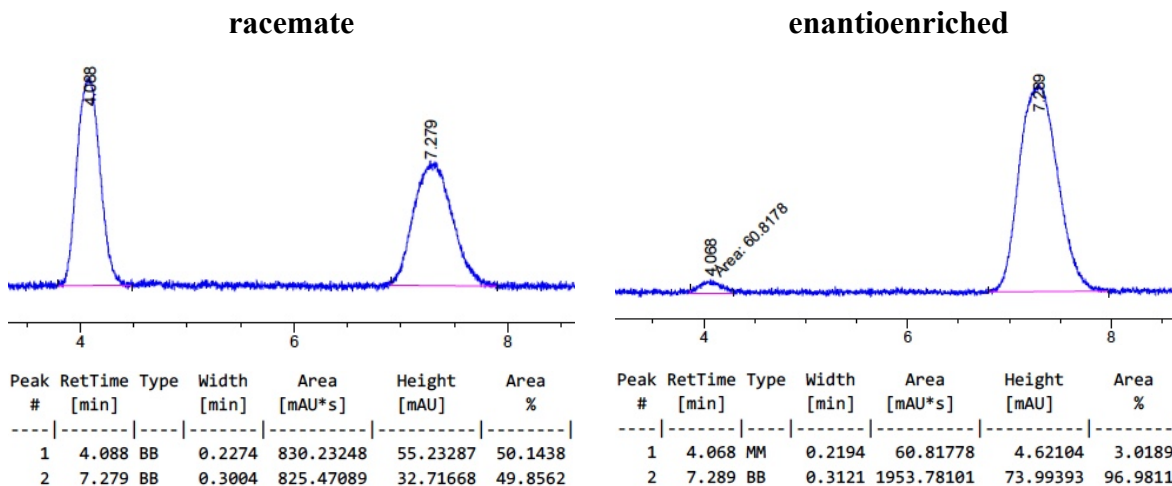
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.29– 7.20 (m, 3H), 3.80 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.34 (app. t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 135.44, 129.31, 128.21, 127.03, 63.55, 37.67, 29.76, 27.58.

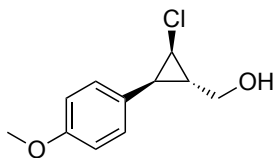




**((1S,2R,3S)-2-chloro-3-mesitylcyclopropyl)methanol (84d)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-3-mesitylprop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (88.4 mg, 0.5 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 20 to 40% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated in 70% yield (79 mg, 0.35 mmol) as a white solid. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 9% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 4.0 min. *tr*<sub>maj</sub>: 7.3 min. The characterization data match the literature.<sup>13b</sup>

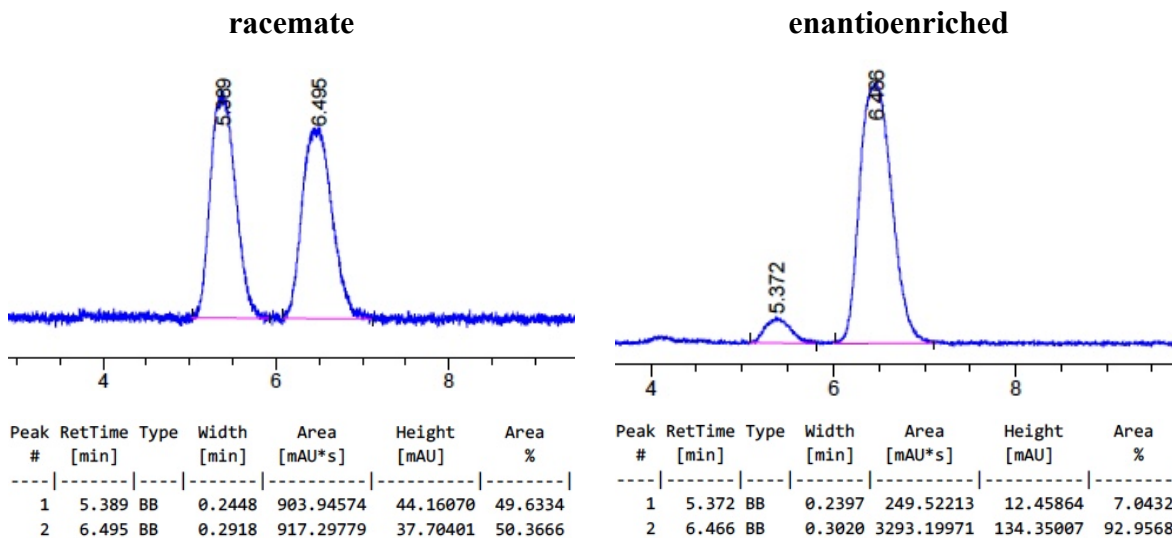
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.87 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (app. t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.56 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.95, 136.55, 129.46, 129.28, 63.59, 37.32, 32.27, 24.30, 21.06, 20.89.

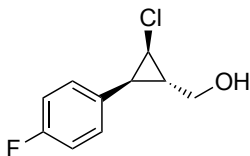




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)methanol (84e)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol<sup>6</sup> (81.3 mg, 0.5 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 1:1 to 3:2 Et<sub>2</sub>O/Hexanes as eluent. The product was isolated in 84% yield (88.8 mg, 0.42 mmol) as a clear oil. The diastereomeric ratio (15:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (86% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 8% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 5.4 min. *tr*<sub>maj</sub>: 6.5 min. The characterization data match the literature.<sup>13b</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 – 3.77 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (app. t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.82 (m, *J* = 12.9, 6.4, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.70, 130.35, 127.44, 113.69, 63.67, 55.39, 37.69, 29.83, 26.89.

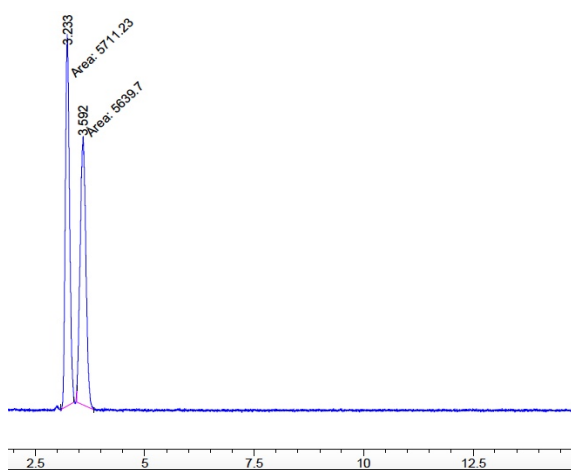




**((1*S*,2*R*,3*S*)-2-chloro-3-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)methanol (84g)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol<sup>8</sup> (76.2 mg, 0.5 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using a gradient from 2:3 to 1:1 Hexanes/AcOEt as eluent. The product was isolated in 86% yield (86 mg, 0.43 mmol) as a yellowish solid. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (93% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>major</sub>: 3.2 min. *tr*<sub>minor</sub>: 3.6 min. The characterization data match the literature.<sup>13b</sup>

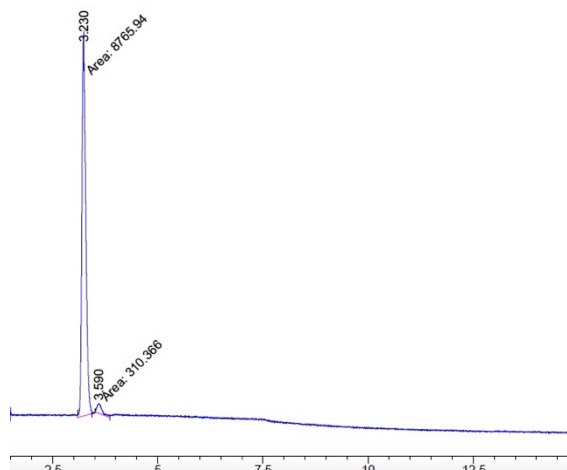
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.23 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.05 – 6.99 (m, 2H, ArH), 3.82 – 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.31 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H, CHBr), 2.32 (app. t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHAr), 1.86 – 1.80 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.54 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 163.25, 160.82, 130.86 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.13 (d, *J* = 21.4 Hz), 63.37, 37.36, 30.03, 26.81. **<sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -116.87 (m, 1F).

**racemate**

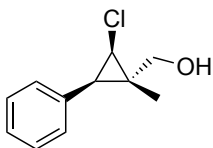


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.233	MM	0.1131	5711.22949	841.80530	50.3151
2	3.592	MM	0.1535	5639.69727	612.24506	49.6849

**enantioenriched**

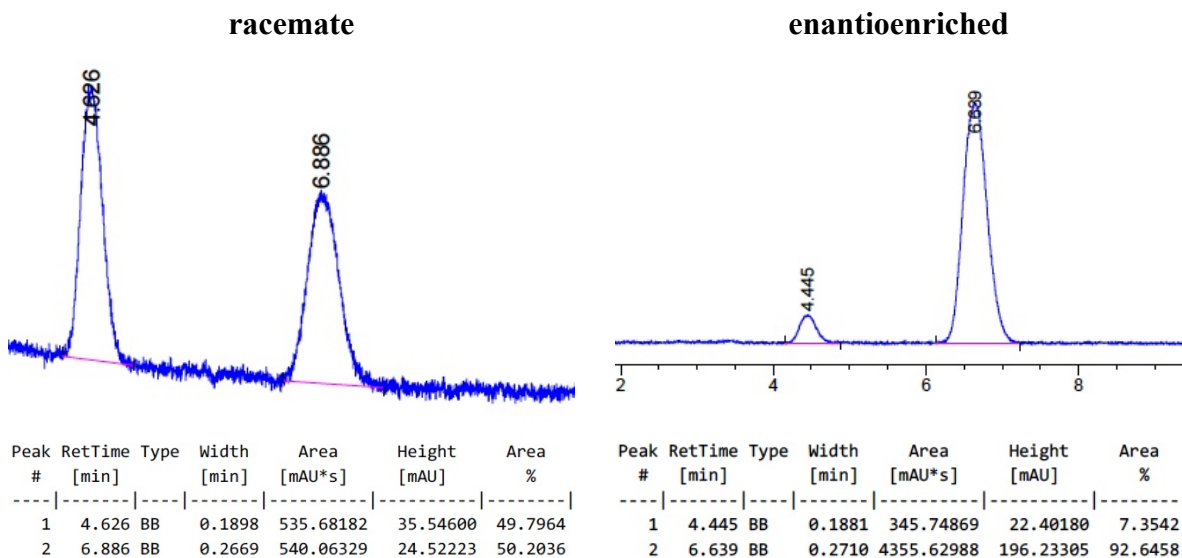


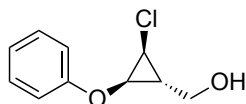
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.230	MM	0.1055	8765.93652	1385.14380	96.5805
2	3.590	MM	0.1489	310.36633	34.73111	3.4195



**((1*S*,2*R*,3*R*)-2-chloro-1-methyl-3-phenylcyclopropyl)methanol (84q)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol<sup>15</sup> (75.3 mg, 0.51 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using 20% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated in 80% yield (80 mg, 0.41 mmol) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (86% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OD-H 25 cm, 8% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 4.4 min. *tr*<sub>maj</sub>: 6.9 min.

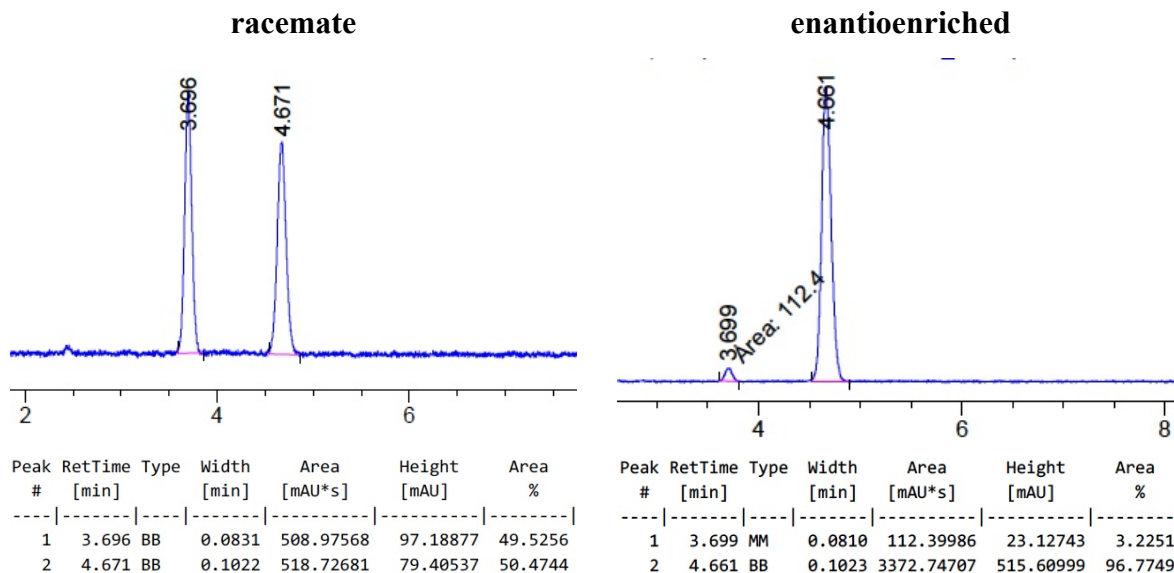
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.39 – 7.18 (m, 5H, ArH), 3.66 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CHHOH), 3.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CHHOH), 3.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCl), 2.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHPh), 1.62 (br s, 1H, OH), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.39, 131.16, 128.26, 126.76, 69.86, 41.17, 28.02, 27.93, 13.32. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +103 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>). **IR** : 3337, 2927, 2873, 1497, 1025, 697, 460 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClOAg [M+Ag]<sup>+</sup> : 302.97004 m/z, found 302.97071 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.20 (30% AcOEt in Hexanes).

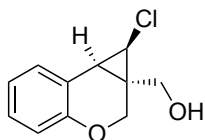




**((1*R*,2*S*,3*R*)-2-chloro-3-phenoxypropyl)methanol (84r)** : Synthesized according to general procedure **B** using (*E*)-3-phenoxyprop-2-en-1-ol<sup>16</sup> (77.5 mg, 0.52 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using 20 to 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated in 80% yield (82.5 mg, 0.42 mmol) as a colorless oil. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (94% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OJ-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 3.7 min. *tr*<sub>maj</sub>: 4.6 min.

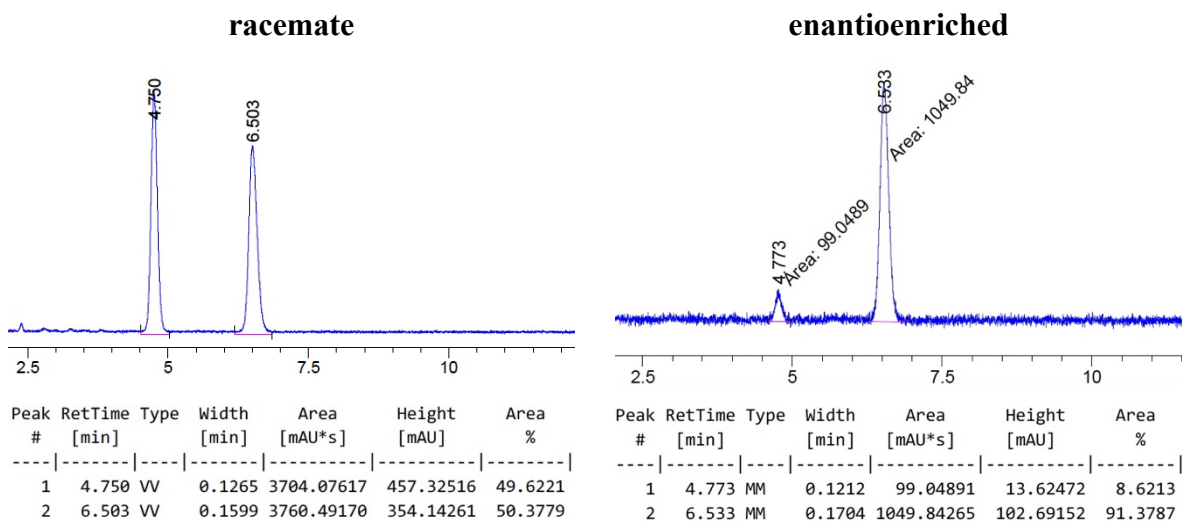
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.32 (m, 2H, ArH), 7.12 – 7.07 (m, 2H, ArH), 7.05 – 6.98 (m, 1H, ArH), 3.83 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H, CHHOH), 3.77 (m, 2H, CHHOH and CHO), 3.22 (dd, *J* = 5.5, 4.7 Hz, 1H, CHCl), 1.71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 1.60 (br s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.22, 129.64, 121.93, 115.13, 60.90, 55.95, 34.44, 30.37. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +149.2 (c 0.59, CHCl<sub>3</sub>). **IR** : 3338, 2928, 2879, 1593, 1490, 1231, 1024, 752, 690, 505 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>Ag [M+Ag]<sup>+</sup>: 304.9493 m/z, found 304.94937 m/z. **R<sub>f</sub>** = 0.24 (30% AcOEt in Hexanes).



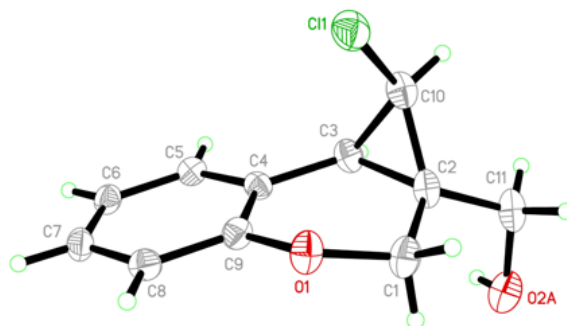


**((1R, 1aS, 7bR)-1-chloro-1,7d-dihydrocyclopropa[c]chromen-1a(2H)-yl)methanol (84s) :**  
 Synthesized according to general procedure **B** using (2*H*-chromen-3-yl)methanol<sup>17</sup> (83,3 mg, 0,51 mmol) as starting material. Purified by flash column chromatography using 20 to 30% AcOEt in Hexanes as eluent. The product was isolated 61% yield (66 mg, 0,31 mmol) as an off-white solid. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by <sup>1</sup>H NMR on the crude mixture. The enantiomeric excess (83% *ee*) was determined by chiral SFC (Chiralpak OJ-H 25 cm, 10% MeOH, 30 °C, 150 bar): *tr*<sub>min</sub>: 4.7 min. *tr*<sub>maj</sub>: 6.5 min.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.23 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.20 – 7.13 (m, 1H, ArH), 6.94 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.87 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, ArH), 4.43 – 4.33 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHCl), 2.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHAr), 1.59 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 153.65, 130.26, 128.49, 121.40, 118.36, 116.93, 65.97, 64.04, 43.06, 28.69, 20.68. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +61.0 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>). **IR :** 3522, 3398, 3040, 2925, 2873, 1490, 1223, 1040, 1001, 752, 480 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI, Pos)** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>H [M+H]<sup>+</sup> : 211.05203 m/z, found 211.05224 m/z. **mp :** 66-68 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.21 (30% AcOEt in Hexanes).



## X-Ray data for compound 84s



Identification code	SYLV25_0m
Empirical formula	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl
Formula weight	210.65
Temperature/K	296.15
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a/Å	6.0376(2)
b/Å	7.2392(2)
c/Å	22.0173(8)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	962.32(5)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /g/cm <sup>3</sup>	1.454
μ/mm <sup>-1</sup>	3.261
F(000)	440.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.4 × 0.16 × 0.04
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	12.872 to 143.328
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 8, -27 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	3771



Independent reflections	1757 [ $R_{\text{int}} = 0.0239$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0324$ ]
Data/restraints/parameters	1757/0/142
Goodness-of-fit on $F^2$	1.054
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0413$ , $wR_2 = 0.1076$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0424$ , $wR_2 = 0.1089$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.30/-0.22
Flack parameter	0.016(14)

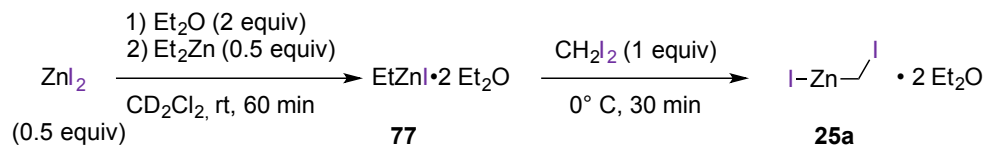
## **Annexe 5. Partie expérimentale du chapitre 5**

### **General procedure : Carbenoids observations.**

In a glovebox, a round-bottomed flask was charged with the chosen zinc halide (0.4 mmol, 0.5 equiv), sealed and removed. To this was added  $\text{Ph}_3\text{CH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  (165  $\mu\text{L}$ , 1.6 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL). Diethylzinc (0.4 mmol, 0.5 equiv) was added neat under strong stirring. Upon dissolution (partial, about 60 minutes), the reaction mixture was cooled down to 0 °C, and the chosen dihalomethane or haloform (1 to 1.1 equiv) was added via syringe or as a solid in one portion in the case of iodoform. After 30 or 60 minutes, an aliquot was cannulated into a flame-dried NMR tube under argon, and the spectra were recorded immediately.

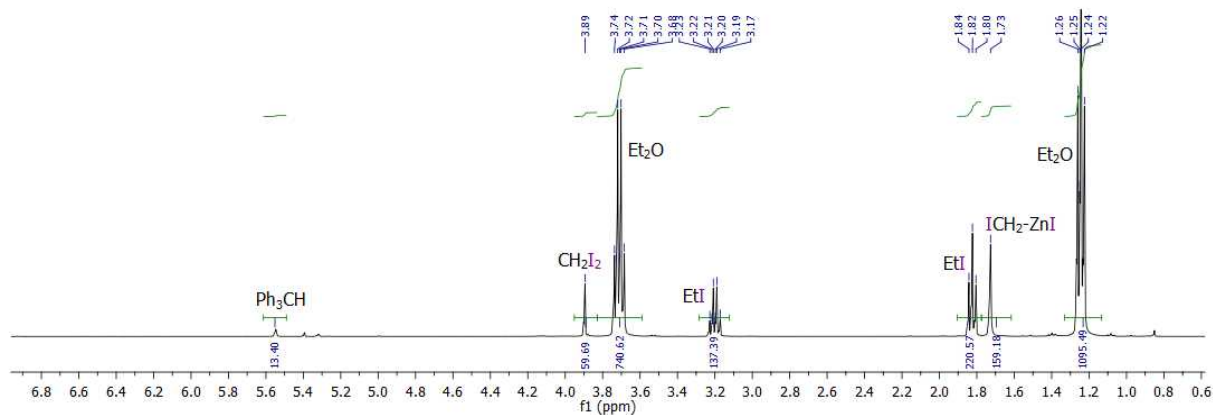
# NMR Experiments : Carbenoid Characterization

## Reference carbenoid : $\text{IZnCH}_2\text{I}$ (**25a**)

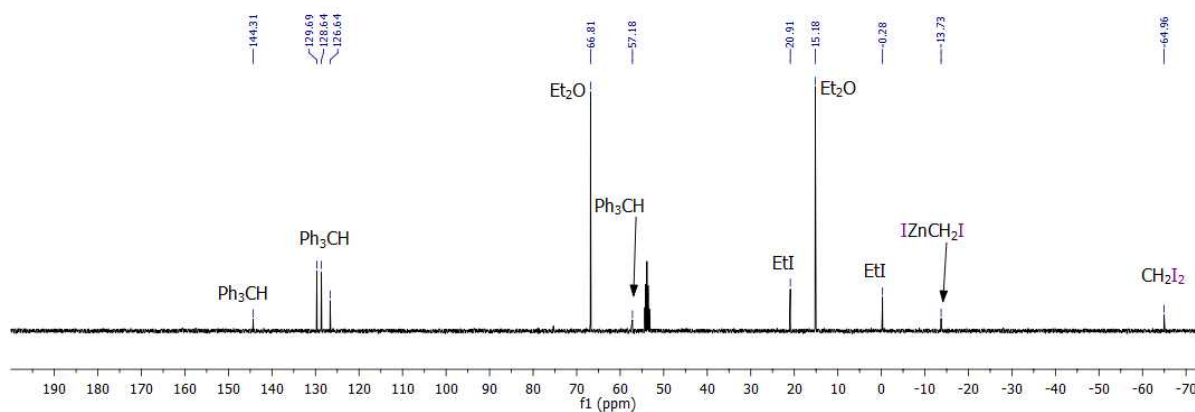


Following the general procedure, using  $\text{ZnI}_2$  (124.7 mg, 0.39 mmol), diiodomethane (70  $\mu\text{L}$ , 0.87 mmol) and  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (25.5 mg, 0.104 mmol, 0.134 equiv).

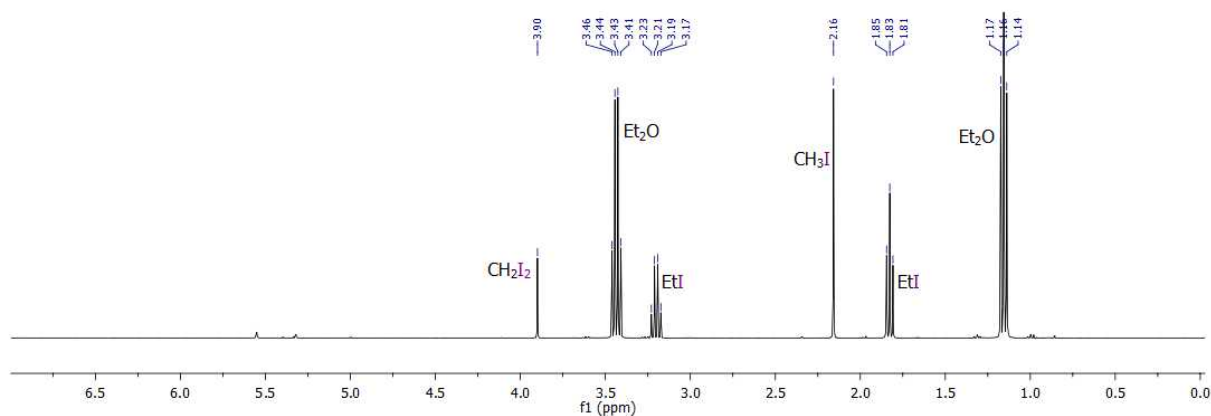
### $^1\text{H}$ NMR Spectra



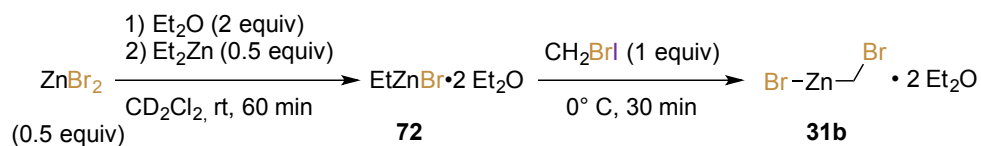
### $^{13}\text{C}$ NMR Spectra



### *<sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture*

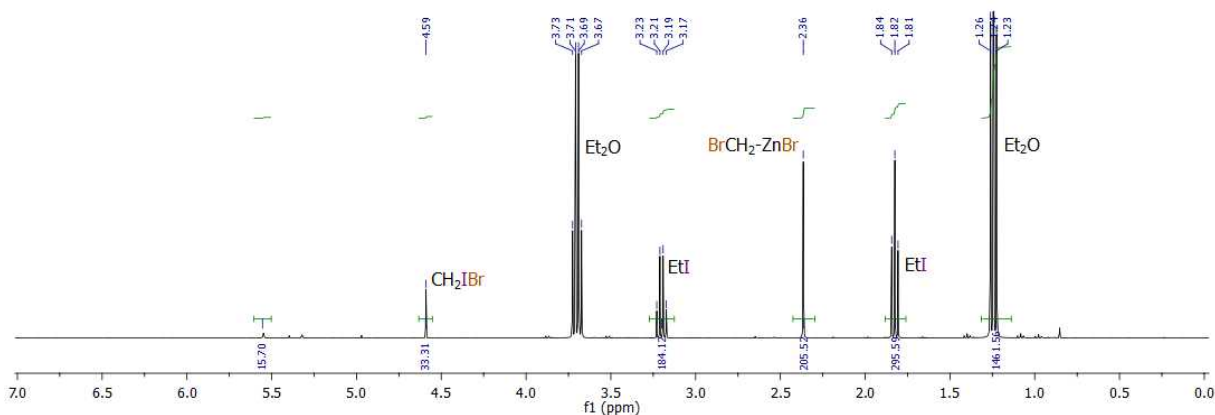


### Reference carbenoid : BrZnCH<sub>2</sub>Br (31b)

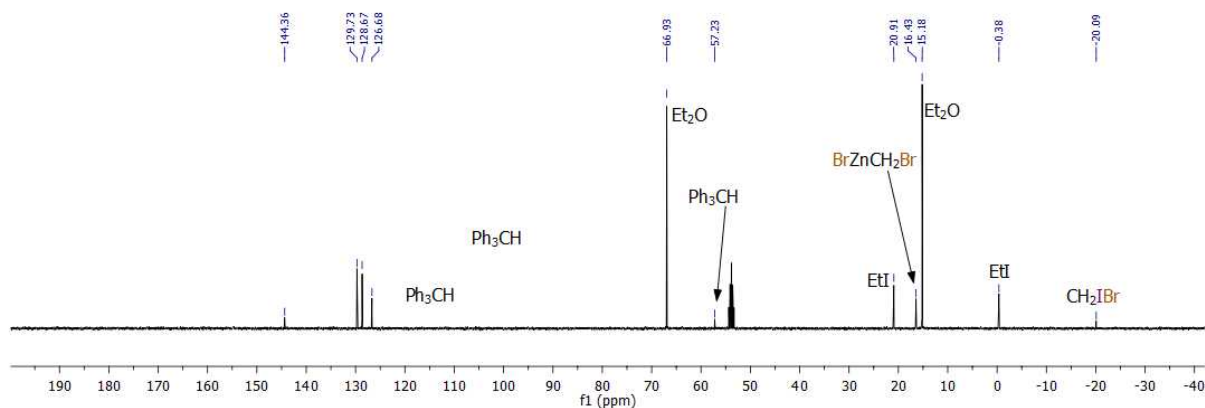


Following the general procedure, using ZnBr<sub>2</sub> (124.7 mg, 0.39 mmol), bromoiodomethane (70 μL, 0.8 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (30.0 mg, 0.123 mmol, 0.157 equiv).

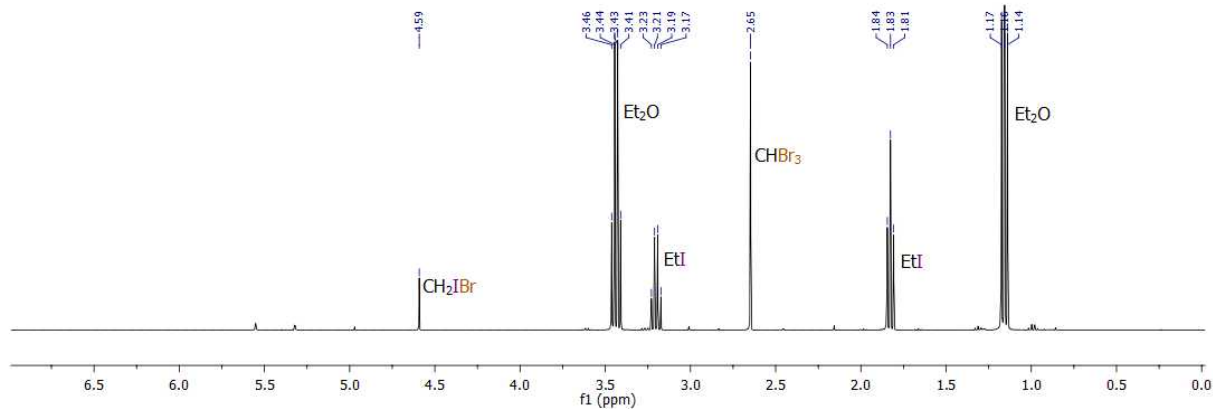
### *<sup>1</sup>H NMR Spectra*



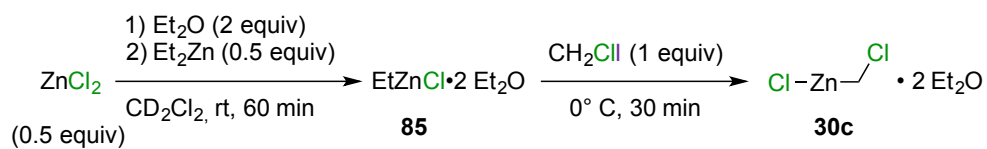
### <sup>13</sup>C NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

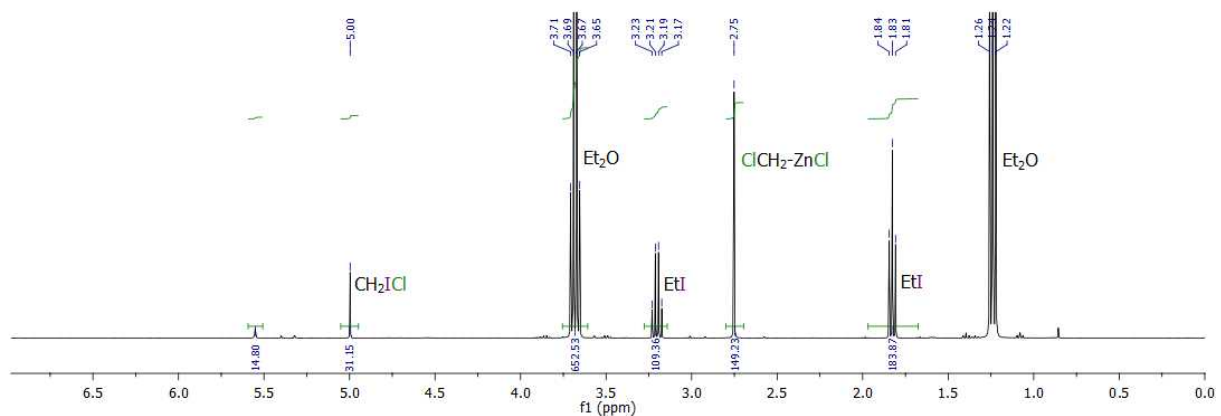


### Reference carbenoid : ClZnCH<sub>2</sub>Cl (30c)

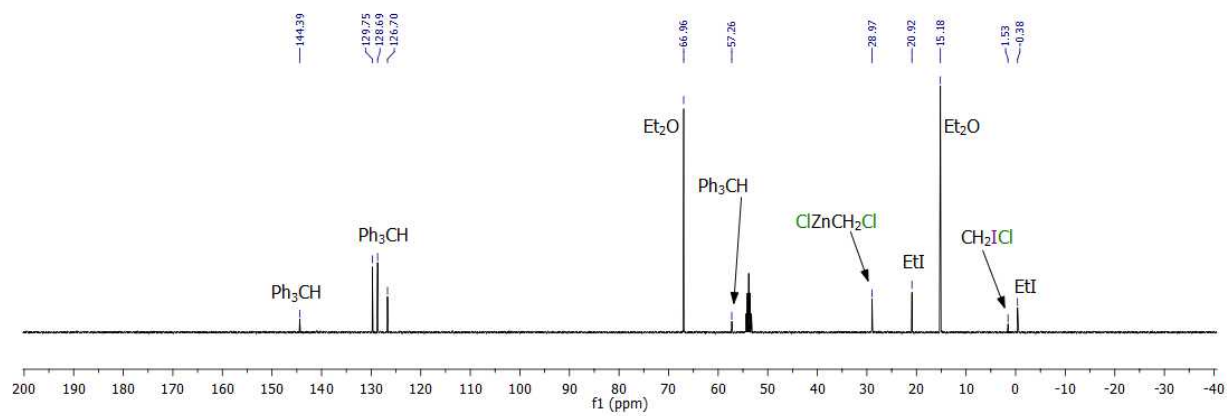


Following the general procedure, using ZnCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.39 mmol), chloriodomethane (60 μL, 0.82 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (28.2 mg, 0.115 mmol, 0.148 equiv).

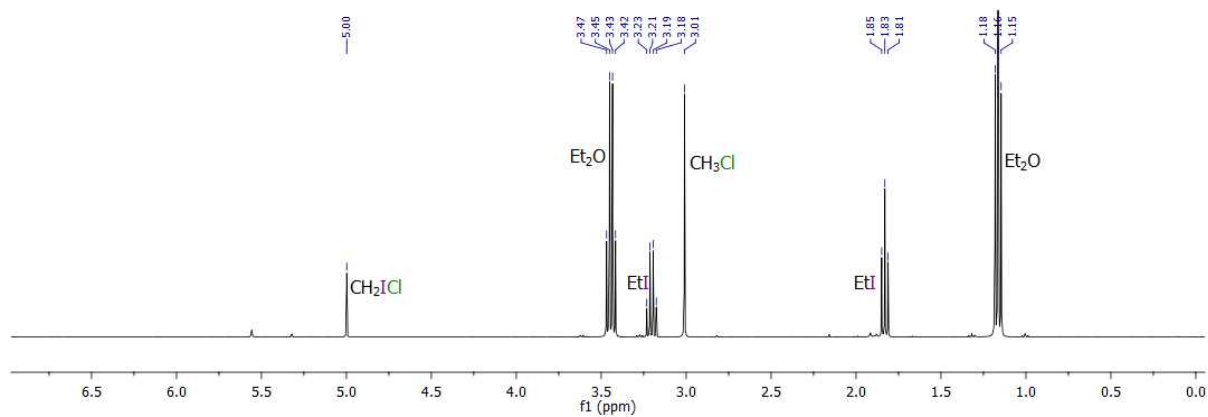
# *<sup>1</sup>H NMR Spectra*



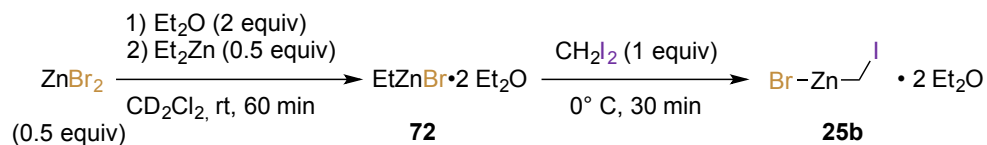
# *<sup>13</sup>C NMR Spectra*



# *<sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture*

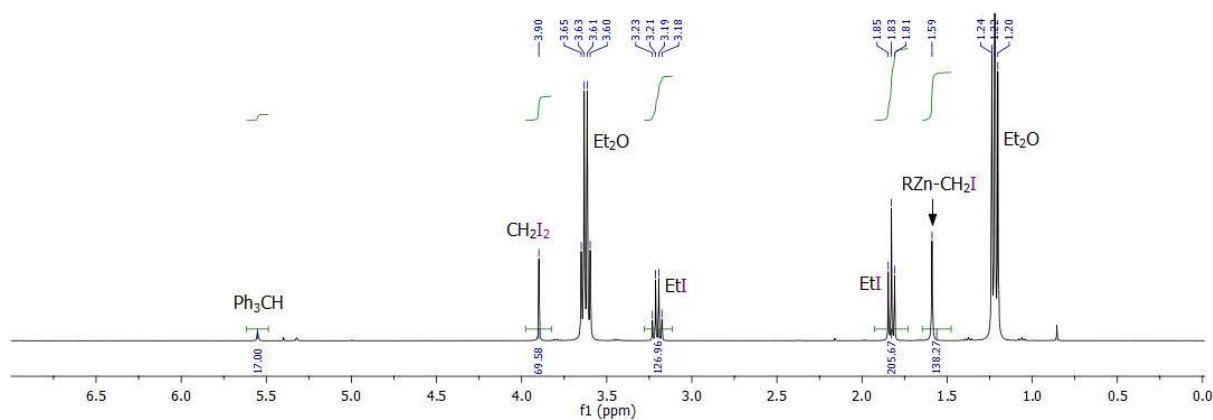


## Scrambling study : EtZnBr + CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>

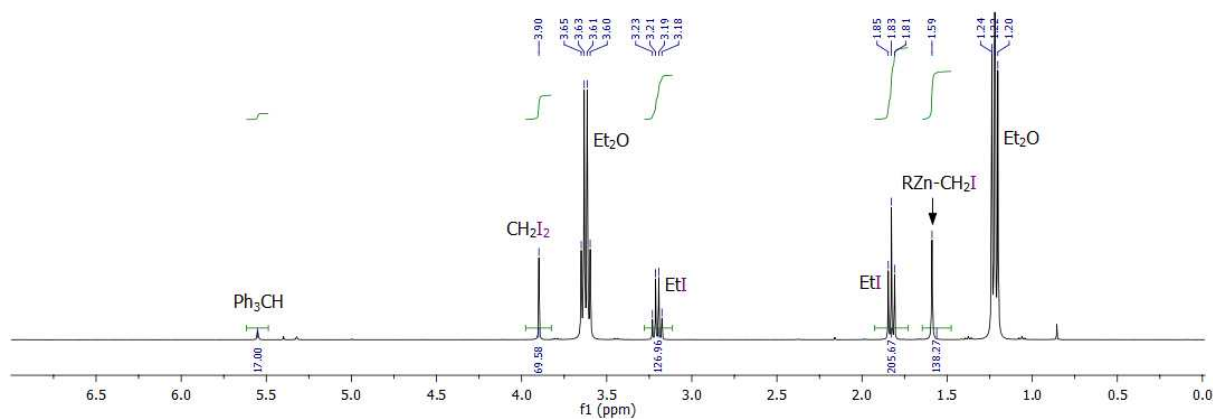


Following the general procedure, using ZnBr<sub>2</sub> (88 mg, 0.39 mmol), diiodomethane (70  $\mu$ L, 0.87 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (32.5 mg, 0.133 mmol, 0.17 equiv).

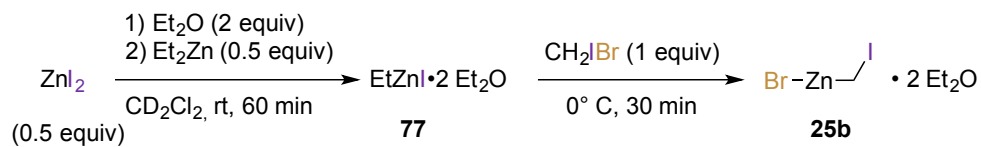
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

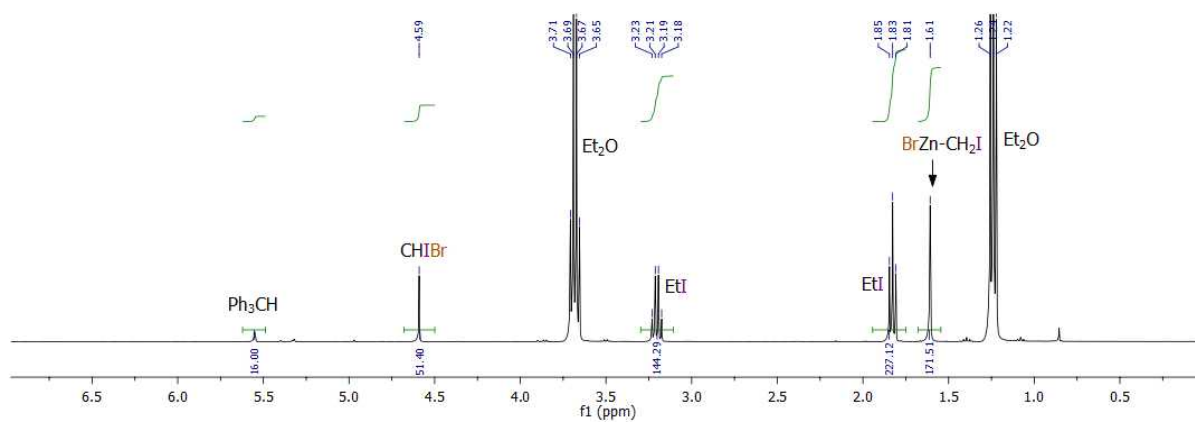


## Scrambling study : EtZnI + CH<sub>2</sub>IBr

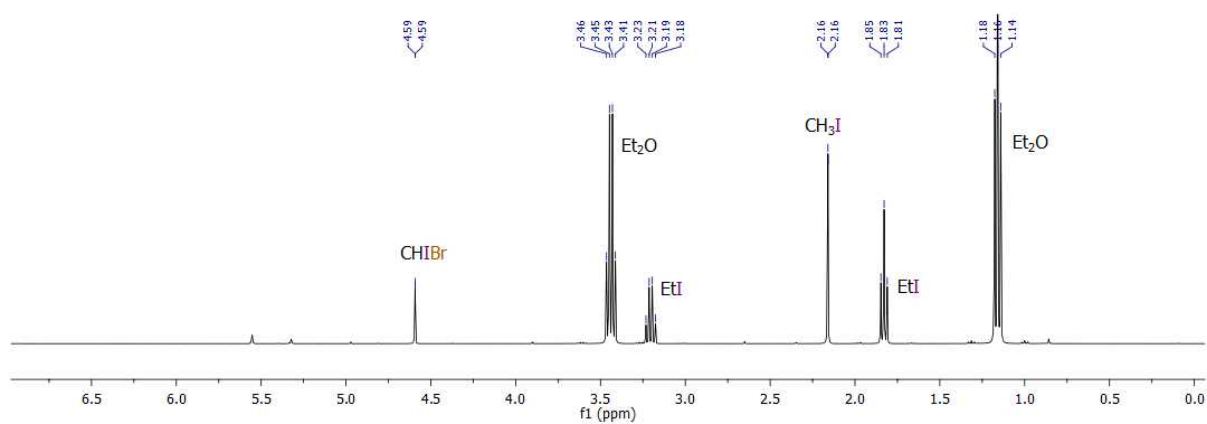


Following the general procedure, using ZnI<sub>2</sub> (124.7 mg, 0.39 mmol), bromiodomethane (65  $\mu$ L, 0.87 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (30.6 mg, 0.125 mmol, 0.16 equiv).

### <sup>1</sup>H NMR Spectra

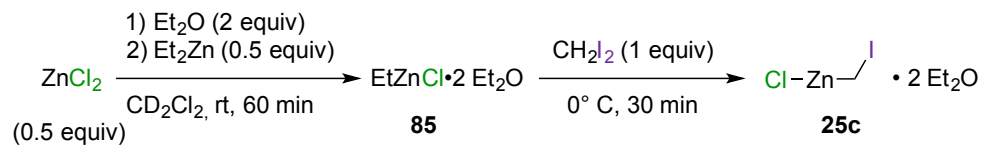


### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture



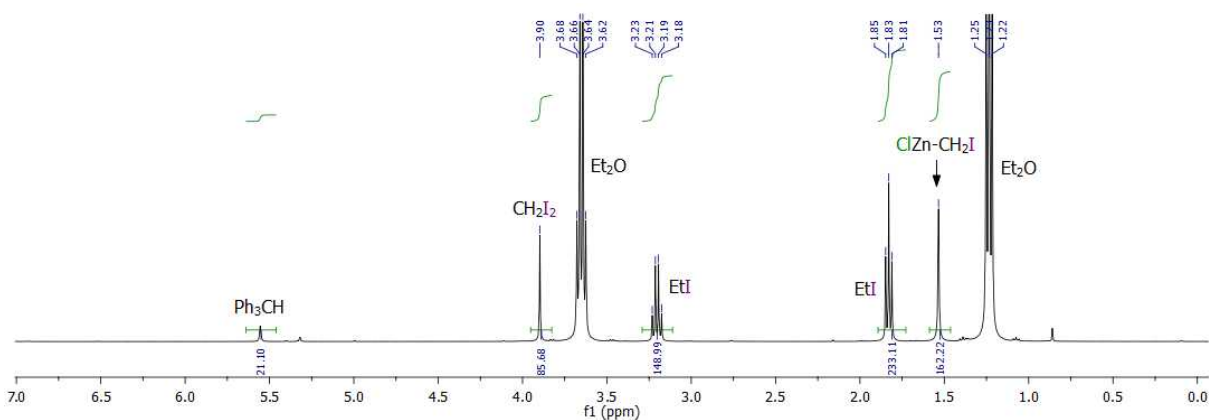


## Scrambling study : EtZnCl + CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>

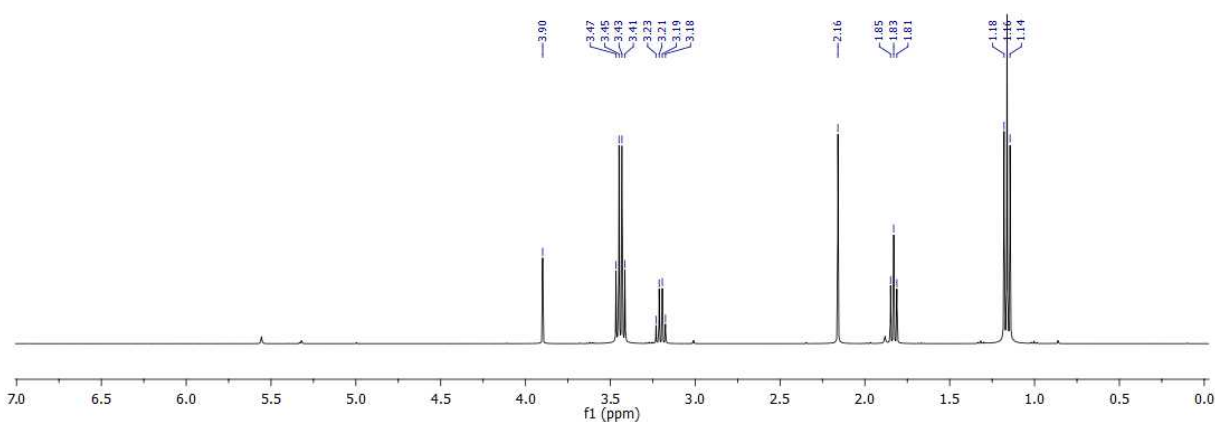


Following the general procedure, using ZnCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.39 mmol), diiodomethane (70  $\mu$ L, 0.87 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (40.3 mg, 0.165 mmol, 0.211 equiv).

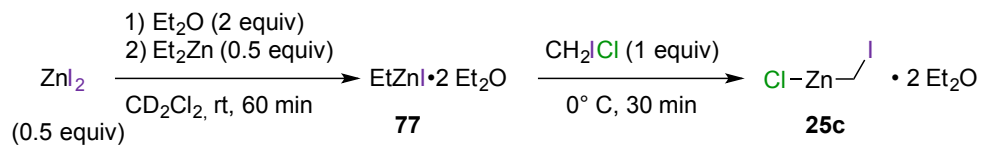
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

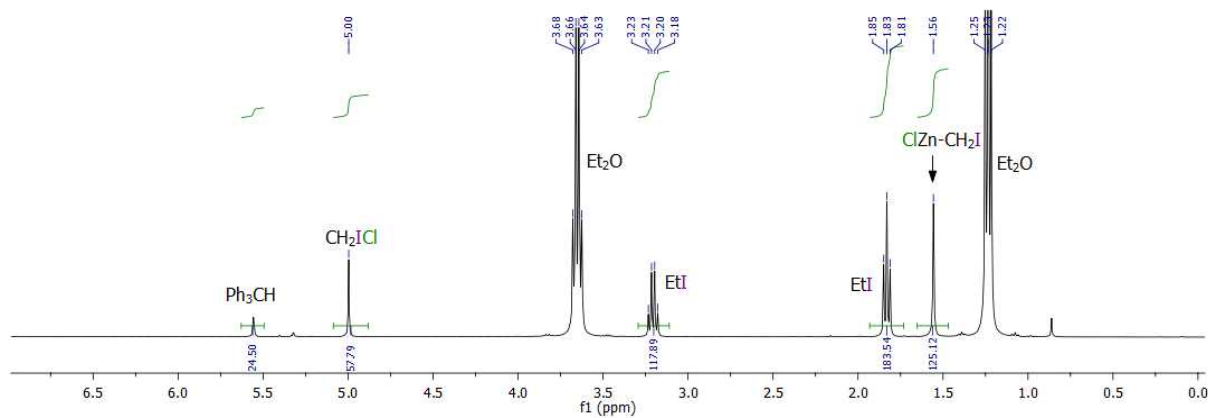


## Scrambling study : EtZnI + CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>

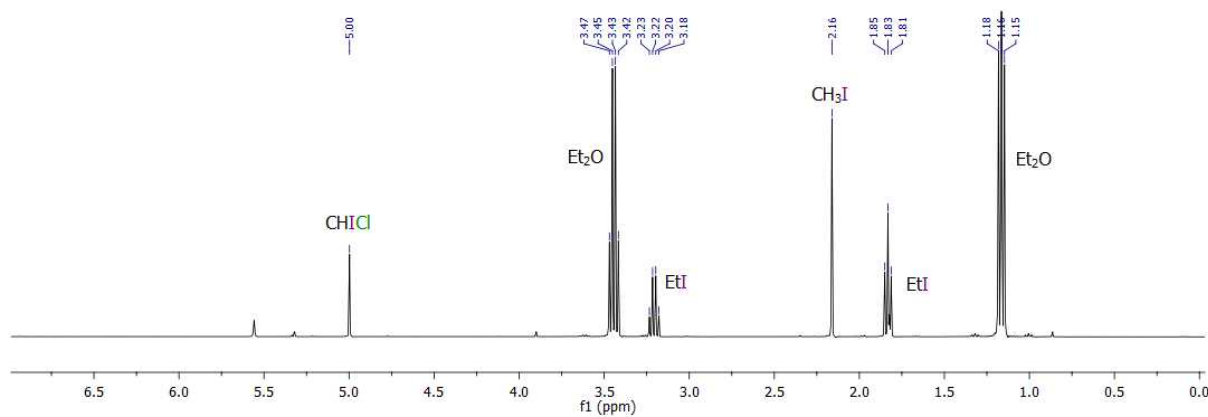


Following the general procedure, using ZnI<sub>2</sub> (124.7 mg, 0.39 mmol), chloriodomethane (60  $\mu$ L, 0.82 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (46.7 mg, 0.191 mmol, 0.245 equiv).

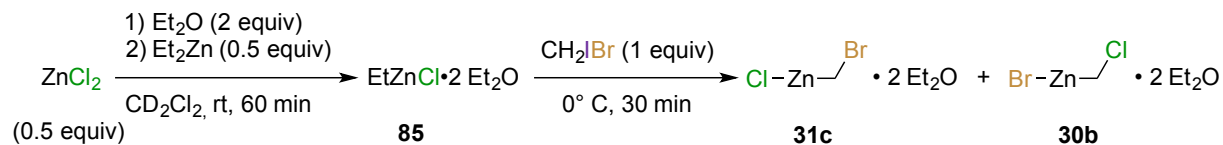
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

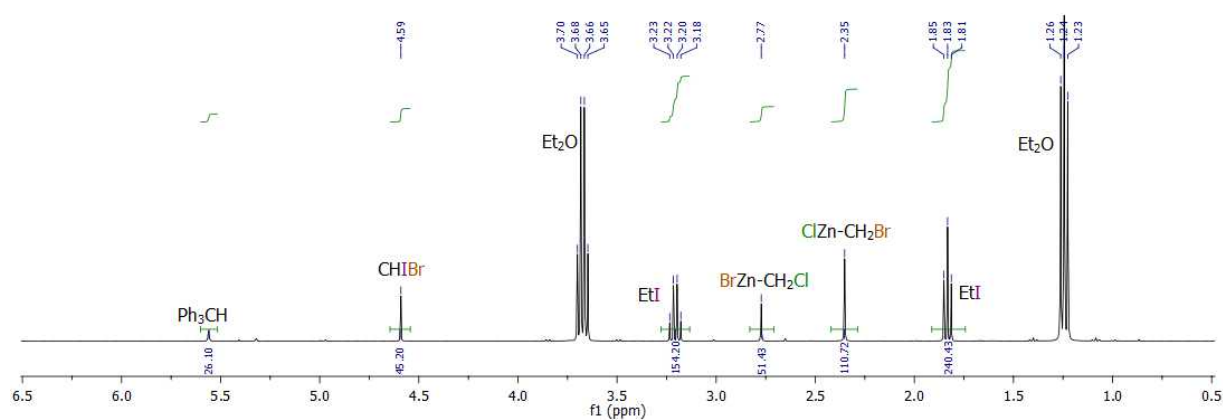


## Scrambling study : EtZnCl + CH<sub>2</sub>IBr

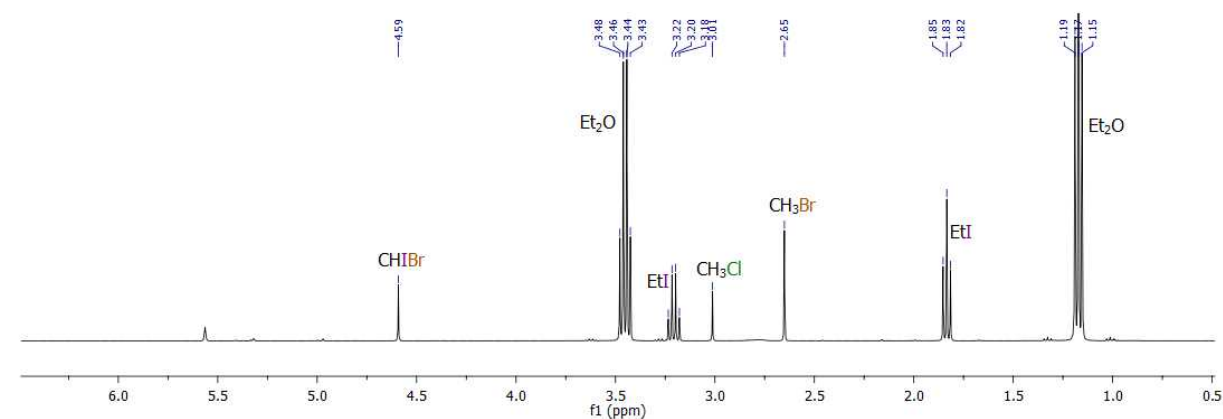


Following the general procedure, using ZnCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.39 mmol), bromiodomethane (60 μL, 0.80 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (49.9 mg, 0.204 mmol, 0.261 equiv).

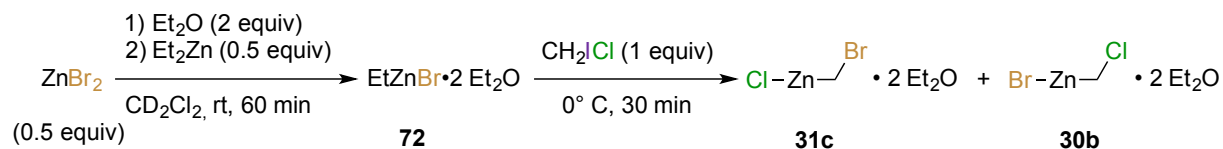
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

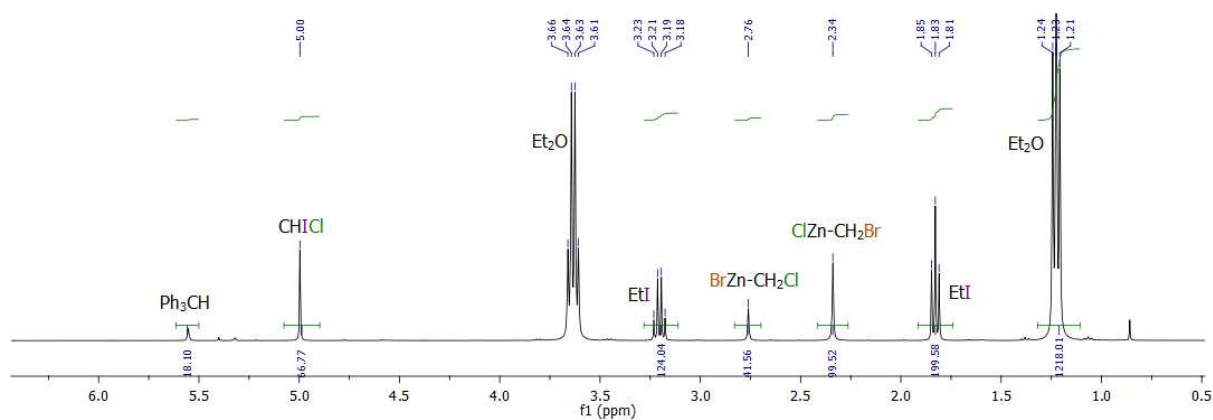


## Scrambling study : EtZnBr + CH<sub>2</sub>ICl

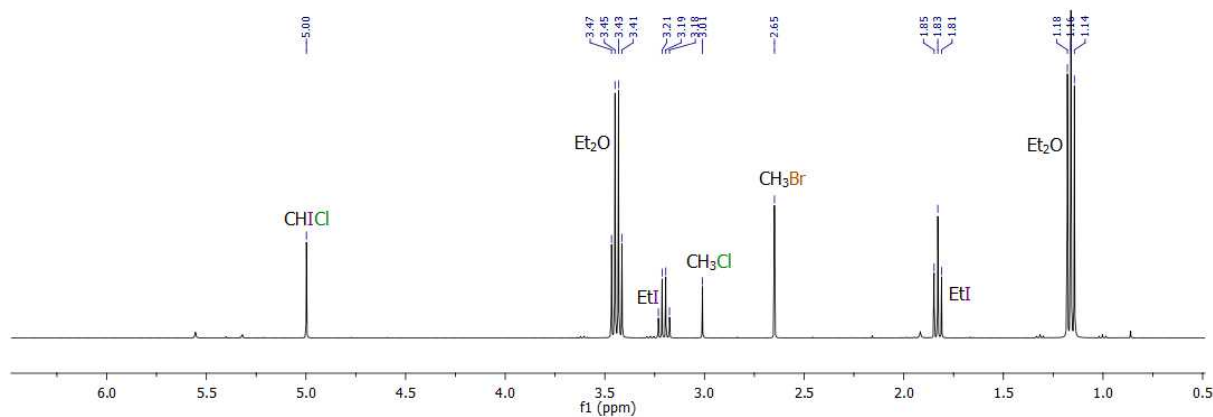


Following the general procedure, using ZnBr<sub>2</sub> (88 mg, 0.39 mmol), chloriodomethane (60  $\mu$ L, 0.82 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (34.5 mg, 0.141 mmol, 0.181 equiv).

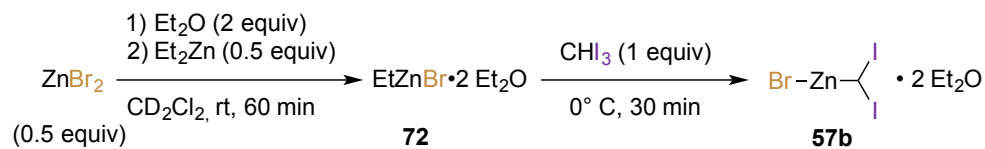
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

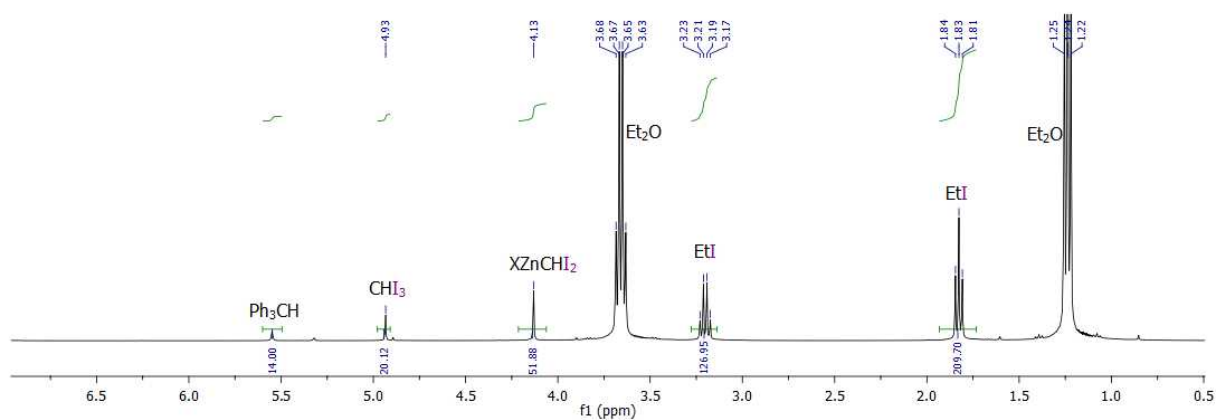


## Scrambling study : EtZnBr + CHI<sub>3</sub>

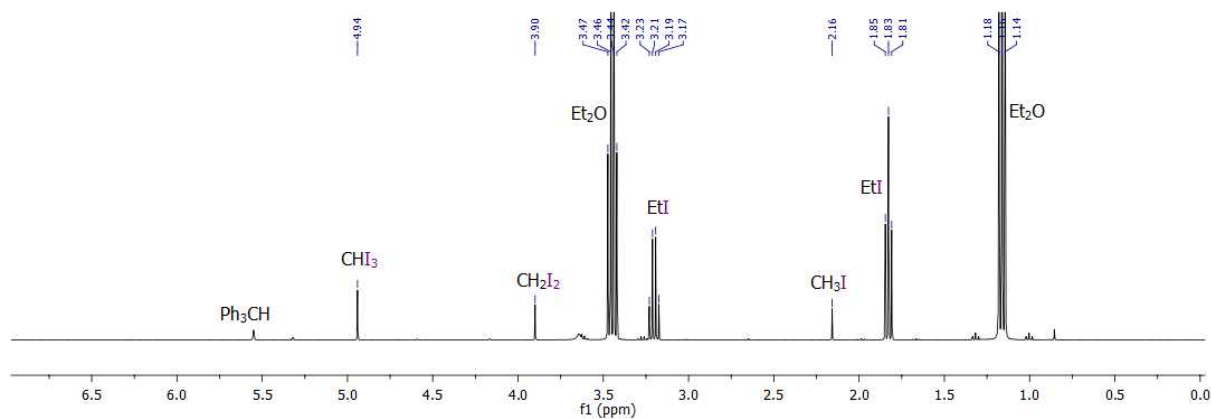


Following the general procedure, using ZnBr<sub>2</sub> (87.9 mg, 0.39 mmol), iodoform (326 mg, 0.83 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (26.7 mg, 0.109 mmol, 0.14 equiv).

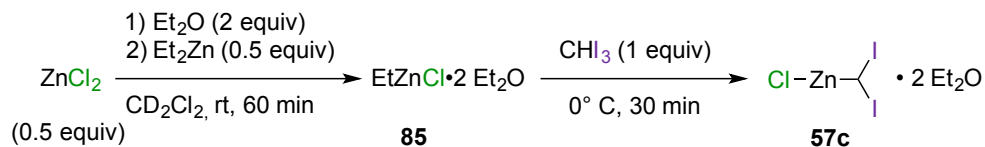
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

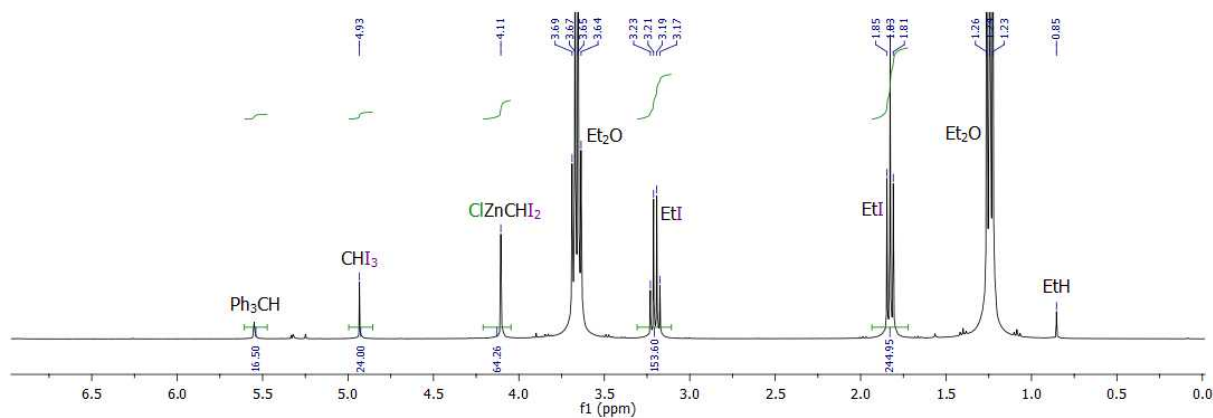


## Scrambling study : EtZnCl + CHI<sub>3</sub>

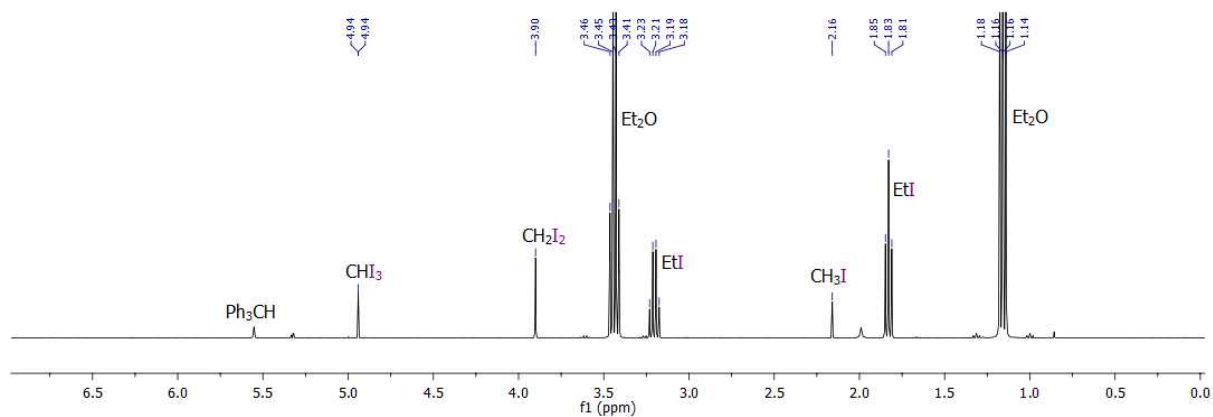


Following the general procedure, using ZnCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.39 mmol), iodoform (338 mg, 0.86 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (31.5 mg, 0.13 mmol, 0.165 equiv).

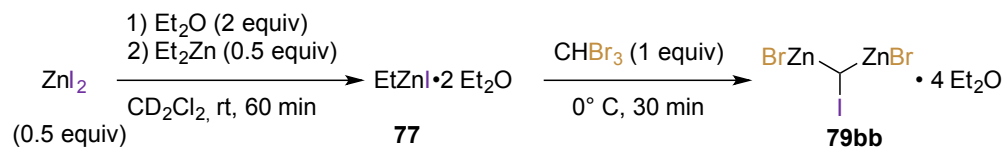
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

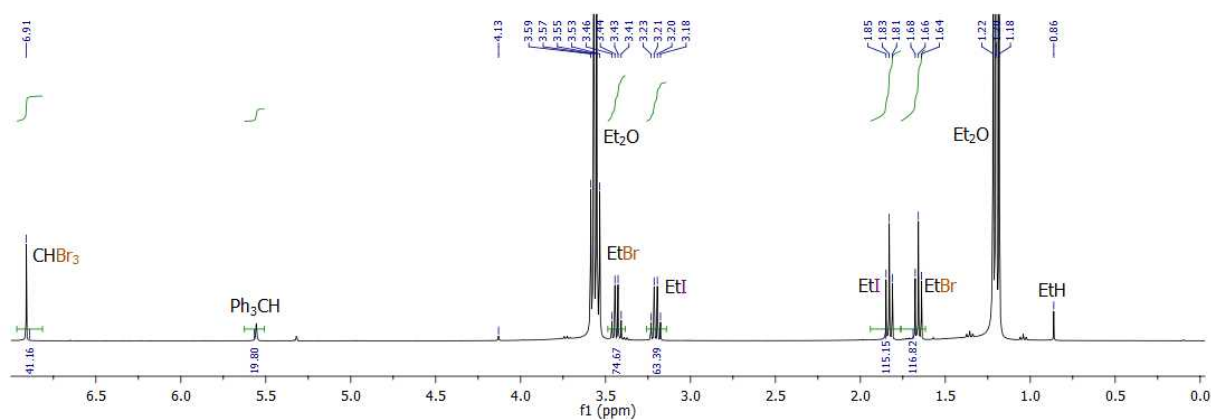


## Scrambling study : EtZnI + CHBr<sub>3</sub>

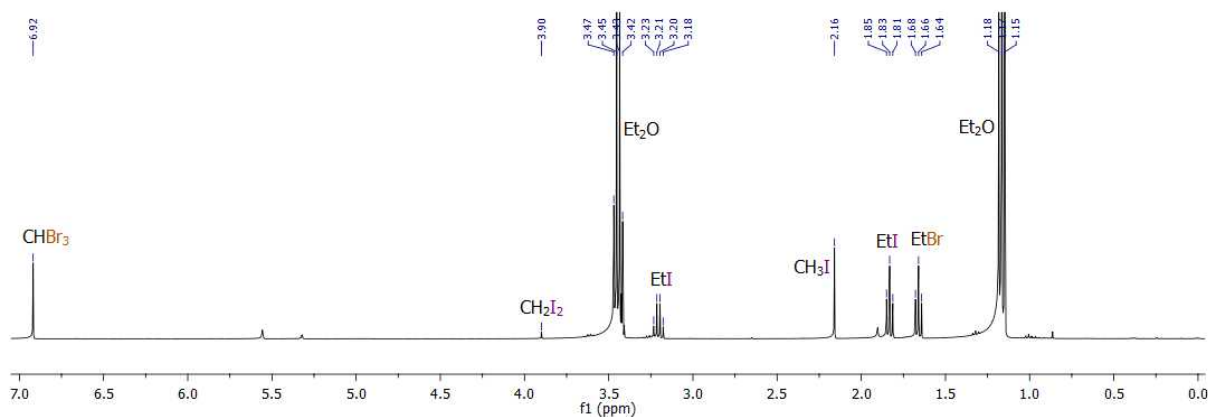


Following the general procedure, using ZnI<sub>2</sub> (125 mg, 0.39 mmol), bromoform (70  $\mu$ L, 0.8 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (37.8 mg, 0.155 mmol, 0.20 equiv).

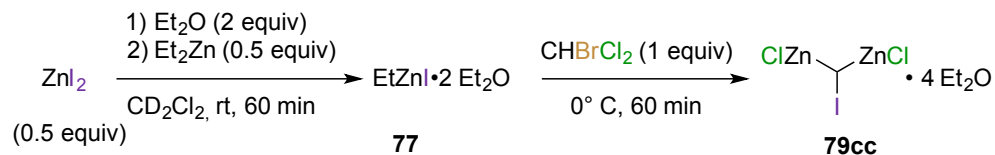
### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture

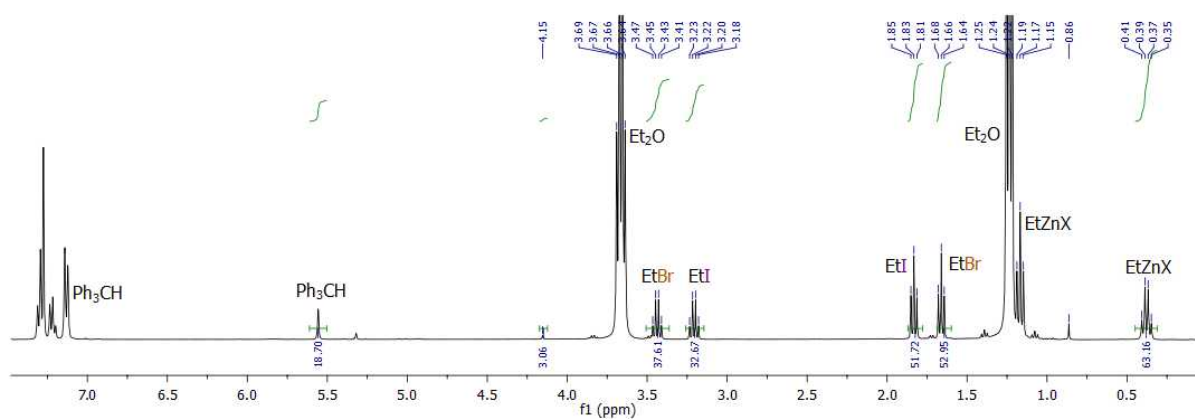


## Scrambling study : EtZnI + CHBrCl<sub>2</sub>

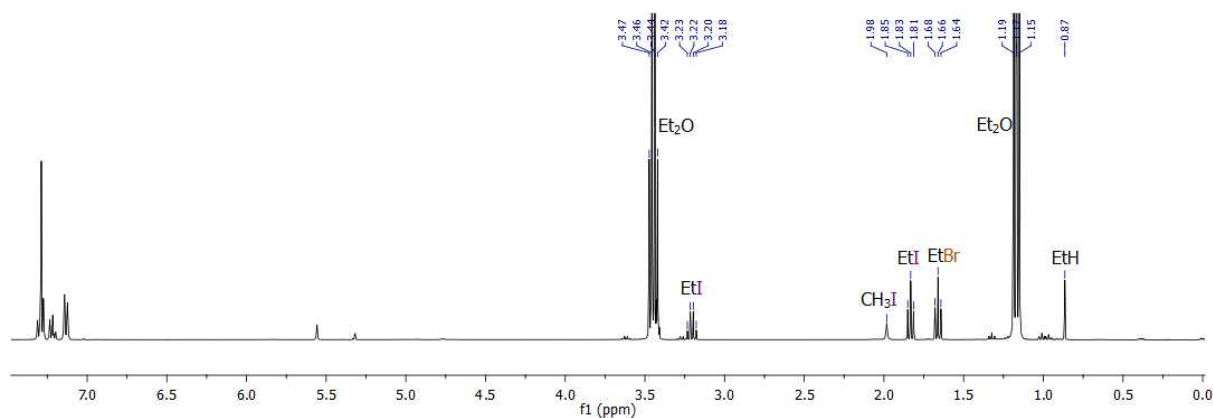


Following the general procedure, using ZnI<sub>2</sub> (125 mg, 0.39 mmol), bromodichloromethane (67  $\mu$ L, 0.78 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (35.7 mg, 0.146 mmol, 0.187 equiv).

### <sup>1</sup>H NMR Spectra

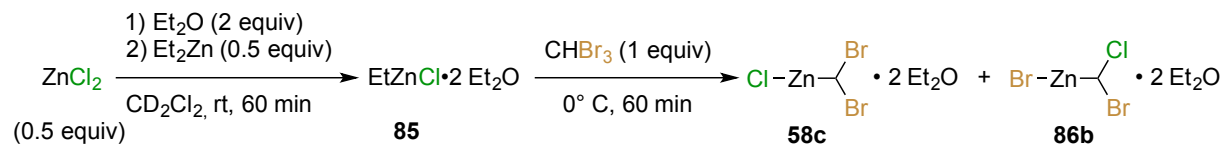


### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture



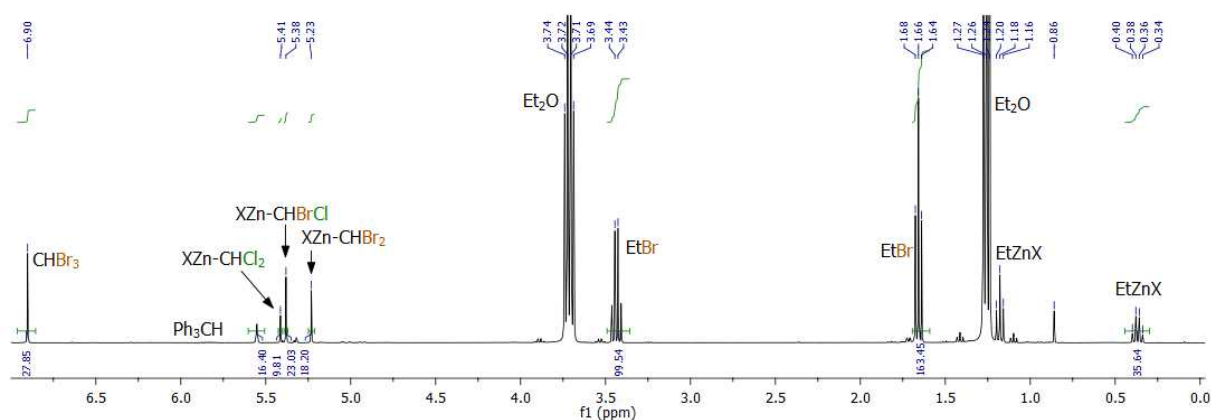


## Scrambling study : EtZnCl + CHBr<sub>3</sub>

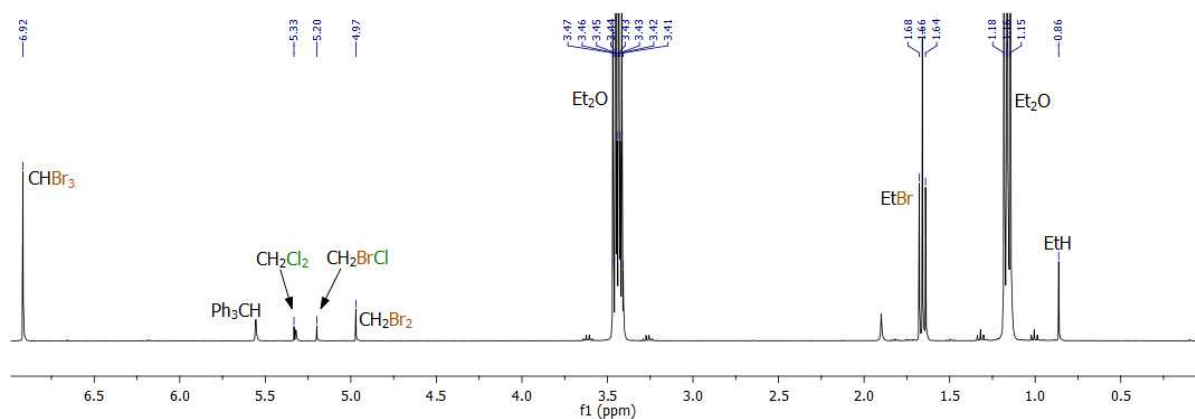


Following the general procedure, using ZnCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.39 mmol), bromoform (70 μL, 0.8 mmol) and Ph<sub>3</sub>CH (31.3 mg, 128 mmol, 0.164 equiv).

### <sup>1</sup>H NMR Spectra



### <sup>1</sup>H NMR Spectra of the quenched mixture



- 
- <sup>1</sup> D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
- <sup>2</sup> Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4e éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
- <sup>3</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- <sup>4</sup> Craig, D.; Slavov, N. K. *Chem. Commun.* **2008**, 6054.
- <sup>5</sup> Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9134.
- <sup>6</sup> Medina, E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 972.
- <sup>7</sup> Skretas, G.; Meligova, A. K.; Villalonga-Barber, C.; Mitsiou, D. J.; Alexis, M. N.; Michas-Screttas, M.; Steele, B. R.; Screttas, C. G.; Wood, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8443.
- <sup>8</sup> Ambler, B. R.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5578.
- <sup>9</sup> Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168.
- <sup>10</sup> Dickmeiss, G.; Jensen, K. L.; Worgull, D.; Franke, P. T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1580.
- <sup>11</sup> Binder, J. T.; Kirsch, S. F. *Chem Commun* **2007**, 4164.
- <sup>12</sup> Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584.
- <sup>13</sup> (a) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 11829. (b) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14784.
- <sup>14</sup> Lightburn, T. E.; De Paolis, O. A.; Cheng, K. H.; Tan, K. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2686.
- <sup>15</sup> Kulshrestha, A.; Salehi Marzijarani, N.; Dilip Ashtekar, K.; Staples, R.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3592.
- <sup>16</sup> Mouysset, G.; Payard, M.; Grassy, G.; Tronche, P.; Dabire, H.; Mouille, P.; Schmitt, H. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 539.
- <sup>17</sup> Fairhurst, N. W. G.; Mahon, M. F.; Munday, R. H.; Carbery, D. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 756.